



HAL
open science

Valeur prédictive de biomarqueurs innovants dans la survenue de thromboses au cours du syndrome des anticorps anti-phospholipides

Camille Rigaux

► **To cite this version:**

Camille Rigaux. Valeur prédictive de biomarqueurs innovants dans la survenue de thromboses au cours du syndrome des anticorps anti-phospholipides. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805716

HAL Id: hal-03805716

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805716v1>

Submitted on 10 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2020

THESE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par Camille RIGAUX

le 2 octobre 2020

Valeur prédictive de biomarqueurs innovants dans la
survenue de thromboses au cours du syndrome des
anticorps anti-phospholipides

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Denis WAHL, Nancy

Président du jury

Monsieur le Professeur Stéphane ZUILY, Nancy

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Sébastien GIBOT, Nancy

Juge

Madame le Docteur Virginie DUFROST, Nancy

Juge

Monsieur le Docteur Adrien JACQUOT, Nancy

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER

Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Pr Mathias POUSSEL

Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH -

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT -

Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES -

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER -

Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section *(Biologie cellulaire)*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2^e sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

2^e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : *(Immunologie)*

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4^e sous-section : *(Génétique)*

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)*

Docteur Philippe GUERCI

2^e sous-section : *(Médecine intensive-réanimation)*

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : *(Neurochirurgie)*

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3^e sous-section : *(Psychiatrie d’adultes ; addictologie)*

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)*

Docteure Nicla SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*

Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : *(Chirurgie viscérale et digestive)*

Docteur Cyril PERRENOT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^e sous-section : *(Médecine générale)*

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONÉTIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Denis WAHL, Professeur des universités et Praticien hospitalier dans le service de médecine vasculaire de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Vos conseils ont été d'une aide précieuse à la réalisation de ce travail. Je vous remercie pour votre apprentissage patient et bienveillant de la médecine vasculaire, pour votre disponibilité et votre écoute. Vous m'avez encouragée et soutenue dans l'ensemble de mes projets et tout au long de ma formation et je vous en remercie sincèrement.

A Monsieur le Professeur Stéphane ZUILY, Professeur des universités et Praticien hospitalier dans le service de médecine vasculaire de Nancy

Vous me faites l'honneur d'accepter la direction de mon travail. Votre présence au cours de mon cursus a eu de nombreuses répercussions notamment dans mon choix de spécialité et de sujet de thèse. Vous m'avez donné à plusieurs reprises de précieux conseils. Un grand merci pour votre soutien.

A Monsieur le Professeur Sébastien GIBOT, Professeur des universités et Praticien hospitalier dans le service de médecine intensive et réanimation de Nancy

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Soyez assuré de ma reconnaissance la plus sincère et de toute ma considération.

A Madame le Docteur Virginie DUFROST, Assistante chef de clinique dans le service de médecine vasculaire de Nancy

Je te remercie pour ton soutien infaillible. Ta présence et ta disponibilité au quotidien sont toujours d'une grande aide. Je te suis extrêmement reconnaissante pour la qualité de l'enseignement que tu m'as prodigué tout au long de mon internat. Tu m'as donné gout à la médecine vasculaire. Un grand merci.

A Monsieur le Docteur Adrien JACQUOT, Assistant chef de clinique dans le service de radiologie de Nancy

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Je te remercie pour ma formation en échographie dans laquelle tu t'es considérablement investi. Merci d'avoir été une oreille attentive et de m'avoir conseillée dans l'élaboration de ce travail.

Aux personnes qui ont participé à la réalisation de cette étude :

A Monsieur le Professeur Denis WAHL pour votre soutien et votre investissement dans ce travail.

A Madame le Docteur Virginie DUFROST pour la relecture de ma thèse et pour tes précieux conseils.

A Madame Isabelle CLERC- URMES pour votre analyse statistique, votre disponibilité et la relecture de mon article.

Aux Professeurs Amélie SERVETTAZ, Nadine MAGY et Marc LAMBERT et aux Docteurs Hélène DESMURS, Emmanuel DE MAISTRE et Vincent POINDRON investigateurs dans les centres de Reims, Besançon, Lille, Lyon, Dijon et Strasbourg.

A mon papa pour sa relecture attentive.

Aux chefs de clinique et praticiens hospitaliers

Avec qui j'ai eu le plaisir de travailler :

Aux Docteurs Virginie DUFROST, Piotr ZIEMINSKI, Alexandrine LARUE, Marine ESCOLANO, Jessie RISSE, Alix MARTIN BERTAUX, Adrien JACQUOT, Marina PERRI, Joëlle KAMINSKY DEIBENER, Shirine MOHAMED, Thomas MOULINET

Je vous remercie sincèrement pour votre enseignement, votre soutien, pour les valeurs humaines que vous m'avez transmises. Merci d'avoir participé à faire de moi le médecin que je suis devenue aujourd'hui.

A mes co-internes :

A Killian, Ugo, Charles, Alexis, Sophie, Mathieu, Vincent, Guillaume, Hajar, Jason, Manon, Marion, Geoffroy, Xavier, Paul, Fabien, Gauthier.

Merci pour votre bonne humeur quotidienne et votre soutien. Je vous souhaite à tous la réussite personnelle et professionnelle que vous méritez.

A l'ensemble de l'équipe de médecine vasculaire :

Qui m'a vu grandir et qui m'a soutenue. C'est un réel plaisir de travailler avec vous tous.

A mes amis :

A Alice et Gaëtan, Marine et Richard, Pauline et Ugo, Alix et Simon, Anne et Killian, Marie et Charles, Sarah et Fabien, Morgan, Arnaud, Gabriel, Sophie et Julien, Guillemette et Sébastien, Louisa, Ines, Pauline, Jean baptiste, Caroline et Laureline

Merci pour tous les bons moments passés ensemble depuis toutes ces années. Puissent ils continuer.

A ma famille :

A ma sœur

Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir encouragée et soutenue depuis toutes ces années. Merci pour ton ouverture d'esprit sur le monde et ta curiosité contagieuse. Merci d'être simplement toi. Je suis fière d'être ta soeur.

A mes parents

Qui m'ont soutenue dans les différentes étapes de ma vie, qui ont su m'aider à prendre les bonnes décisions. Merci de si bien me comprendre et me connaître. Merci de me guider en respectant mes choix. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour votre tendresse et votre amour. Merci pour tout.

A Patricia

Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour tes encouragements, tes petites attentions et ton éternel soutien.

A Pascal

Qui me soutient depuis de nombreuses années et sans qui je n'aurais jamais eu l'occasion de choisir cette voie. Merci d'avoir toujours su être attentif.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines

Qui me suivent dans mon cursus depuis toutes ces années. Merci pour votre soutien.

A Anne

Qui m'a toujours encouragée. Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A ma belle famille

Merci de m'avoir si bien accueillie. Merci de me considérer comme faisant partie de la famille.

A Marie, Milena, Mickael

Merci pour tous ces moments partagés.

A Armand :

Il est difficile de résumer en quelques lignes ce que l'on a vécu ensemble durant toutes ces années. Tu as été le soutien indispensable à mon équilibre. Tu as été présent au quotidien et je t'en suis extrêmement reconnaissante. Je te remercie pour ta patience, ton amour et ta tendresse même dans les moments les plus difficiles. Merci de me rassurer et de me faire aller de l'avant. Sans toi je n'en serais pas là.

A tous nos voyages et projets futurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

I. INTRODUCTION	17
A. LE SYNDROME DES ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES 17	
1) Définition	17
2) Epidémiologie.....	18
3) Origine	19
4) Physiopathologie de base.....	20
5) Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le syndrome des anticorps anti-phospholipides.	21
a) Le rôle de la protéine β 2GpI	21
b) L'activation cellulaire	22
c) La théorie du « two hit »	22
6) Les principes généraux des traitements.....	22
7) Une multitude de phénotypes expliquée par des facteurs de risque de récurrence variés	25
8) Les limites au diagnostic biologique du SAPL	26
B. TREM-1.....	26
1) La réponse immunitaire innée	26
2) TREM-1	27
a) Définition	27
b) Physiopathologie.....	27
c) Participation de (s)TREM-1 dans le sepsis et les maladies inflammatoires stériles...28	
d) Syndrome des anticorps anti-phospholipides et TREM-1	30
C. LES OBJECTIFS DE L'ETUDE	30
II. ARTICLE	31
Predictive value of innovative biomarkers in the occurrence of thrombosis during anti-phospholipid syndrome	
III. DISCUSSION	45
IV. CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

ABREVIATIONS

ACC : anticoagulant circulant de type lupique ou lupus anticoagulant

ACL: anticorps anti-cardiolipides

Anti β 2GpI: anticorps anti-béata2 glycoprotéine I

AOD: anticoagulants oraux directs

APL : anticorps anti-phospholipides

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antagonistes de la vitamine K

CAPS : syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides

CMV : cytomégalovirus

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HTA : hypertension artérielle

IDM : infarctus du myocarde

IL : interleukine

INR : International Normalized Ratio

LDL : lipoprotéines de basse densité

LPS : lipopolysaccharides

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

PAMP: Pathogen Associated Molecular Patterns

PNN: polynucléaires neutrophiles

PRR: Pattern Recognition Receptor

SAPL: syndrome des anticorps anti-phospholipides

TLR: Toll-like Receptor

(s)TREM-1: (soluble) Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1

TVP : thrombose veineuse profonde

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

I. INTRODUCTION

A. LE SYNDROME DES ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES

1) Définition

Décrit pour la première fois dans les années 1980 par Soulier et Boffa, le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) est une maladie auto immune systémique responsable de thromboses artérielles et veineuses, ainsi que de manifestations obstétricales, secondaires à la présence dans le sang d'anticorps anti-phospholipides (APL). Il s'agit de la thrombophilie acquise la plus fréquente.

La définition de ce syndrome répond aux critères de classification de Sapporo révisés en 2006 à la suite d'un atelier tenu à Sydney en 2004 (1). Il est défini par la présence d'au moins un critère clinique et un critère biologique.

Critères cliniques :

Thrombose vasculaire : au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans qu'il y ait une inflammation vasculaire sous-jacente).

Morbidité obstétricale : Survenue d'au moins

- une mort fœtale inexplicée, avant la 10e semaine d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique
- OU survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34e semaine d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une prééclampsie sévère ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire
- OU survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicées avant la 10e semaine d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

Critères biologiques :

Anticorps anti-cardiolipines (ACL) (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à au moins 12 semaines d'intervalle, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL ou > 99e percentile) mesuré par une technique ELISA standardisée

OU Lupus anticoagulant (ACC) présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle ; détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis

OU Anticorps anti β 2GpI (IgG et/ou IgM) présents à un titre > au 99e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.

Habituellement, il est admis qu'un délai inférieur à 5 ans est nécessaire entre la positivité du test et la manifestation clinique pour pouvoir parler de SAPL.

Dans moins de 1% des cas, le SAPL peut se traduire par un syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides (CAPS) défini par la survenue, en moins d'une semaine, de thromboses dans au moins trois organes ou tissus différents avec confirmation en histopathologie de thromboses des petits vaisseaux dans au moins un organe/tissu. Cette forme de la maladie est souvent déclenchée par une infection, une intervention chirurgicale ou un défaut d'anticoagulation. Sa mortalité atteint 50% en dépit de la mise en route d'un traitement adapté (2).

Le SAPL peut être isolé, il sera alors appelé primaire, ou alors associé à une maladie auto-immune et sera dit secondaire. Parmi les maladies auto-immunes associées au SAPL, le lupus est la plus fréquente.

Le SAPL est également responsable de nombreuses manifestations systémiques, qui ne sont pas obligatoirement en lien avec un mécanisme thrombotique. Ces manifestations « hors critères » ne font pas partie des critères de classification mais ont été reconnues comme associées au SAPL dans le consensus international de 2006 (1). Elles témoignent de la multiplicité des phénotypes de la maladie.

En 2013, un groupe d'experts a étudié les données disponibles dans le but d'élargir les critères de classification. Actuellement, sont communément admises comme étant associées au SAPL, les manifestations suivantes : la cardiopathie valvulaire (endocardite de Libman-Sacks), les chorées, les troubles cognitifs, la myélopathie, le livedo, la thrombocytopénie (qui est définie comme inférieure à 100 G/L et persistante dans le temps (>12 semaines)), l'anémie hémolytique et la néphropathie associée aux APL (définie par la coexistence d'APL et la détection histopathologique d'anomalies incluant la microangiopathie thrombotique des artérioles et des capillaires glomérulaires, l'hyperplasie intinale fibreuse, l'occlusion fibreuse ou fibrocellulaire des artères et artérioles, l'atrophie corticale focale) (3).

2) Epidémiologie

Les anticorps anti-phospholipides seraient présents dans 1 à 5% de la population, dans la plupart des cas à titre faible, et chez 11 à 86% des personnes atteintes de lupus érythémateux systémique (LES) (4).

Certaines études estiment que les anticorps anti-phospholipides seraient retrouvés chez 13% des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC), 11% des patients victimes d'un infarctus de myocarde (IDM), 9,5% des patients présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) et chez 6% des patientes avec des événements obstétricaux (5).

Selon des données de la base Leiden Thrombophilia, une vaste étude cas-témoins basée sur une population de patients présentant un premier épisode de thrombose veineuse, 1% des témoins était porteur d'anticoagulants circulants de type lupique contre 3% des patients avec une thrombose veineuse. La présence d'un ACC augmentait le risque de thrombose veineuse profonde de 3,6 fois (OR 3,6, IC à 95% (1,2-10,9)) (6).

L'incidence annuelle du SAPL est de 2 à 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes et la prévalence est de 40 à 50 cas pour 100 000 personnes (7).

Dans une cohorte de 2015, la thrombose veineuse profonde, l'accident vasculaire cérébral ischémique et la fausse couche précoce ont été décrits comme étant les manifestations veineuses, artérielles et obstétricales les plus fréquentes au cours du SAPL. La mortalité du SAPL était de 9% à 10 ans avec comme principale cause les thromboses (36% des cas). Les principales causes de morbidité fœtale étaient le retard de croissance intra-utérin et la prématurité qui survenaient respectivement dans 26% et 48% des cas (8).

Dans la littérature, le taux de récurrence des thromboses varie en fonction des études de 20 à 30% par an en l'absence de traitement et justifie une anticoagulation prolongée qui sera à réévaluer au cours du temps en fonction du risque hémorragique (9).

3) Origine

Comme les autres maladies auto immunes, l'origine du SAPL serait multi factorielle. Certaines associations génétiques ont été mises en évidence comme avec les HLA-DR4, -DR7 et - DR53 (10).

Les infections jouent également un rôle important puisque le mimétisme moléculaire pourrait être impliqué dans l'induction des anticorps anti-phospholipides. En effet, les anticorps anti-phospholipides peuvent apparaître de manière transitoire ou prolongée à la suite d'infections virales (VIH, VHB, VHC ...), bactériennes (lèpre, syphilis, endocardite infectieuse...) ou parasitaires. Il s'agit, dans le cas des infections virales, surtout d'anticorps anti-cardiolipides et rarement d'anticorps anti β 2GpI. Ces anticorps sont peu corrélés au risque de thromboses et aux autres manifestations du SAPL. Cependant, le manque de données ne permet pas de définir un sous-groupe distinct (11).

L'hypothèse de l'implication du mimétisme moléculaire dans l'apparition des anticorps anti-phospholipides est confirmée par une étude de 2002 réalisée chez la souris. En immunisant les souris avec des peptides synthétiques dérivés du CMV se liant aux phospholipides, des anticorps anti-phospholipides pathogènes ont été induits (12).

Plus récemment, une expérimentation in vivo chez la souris a montré que l'exposition aux protéines H présentes à la surface de *Streptococcus pyogenes* pouvait aboutir à la production d'anticorps anti β 2GpI. En se liant au domaine V de la protéine β 2GpI, la protéine H va entraîner un changement de conformation de la protéine β 2GpI et exposer l'épitope caché permettant la synthèse d'anticorps anti β 2GpI domaine I (13) .

Les anticorps anti-phospholipides peuvent également être satellites de maladies auto-immunes ou apparaître à la suite de prises médicamenteuses (14).

4) Physiopathologie de base

Les phospholipides sont des protéines membranaires formées de deux acides gras lipophiles et d'une partie hydrophile comprenant un groupement phosphate et un glycérol (schéma 1). Ils sont organisés en double couche pour former les membranes cellulaires.

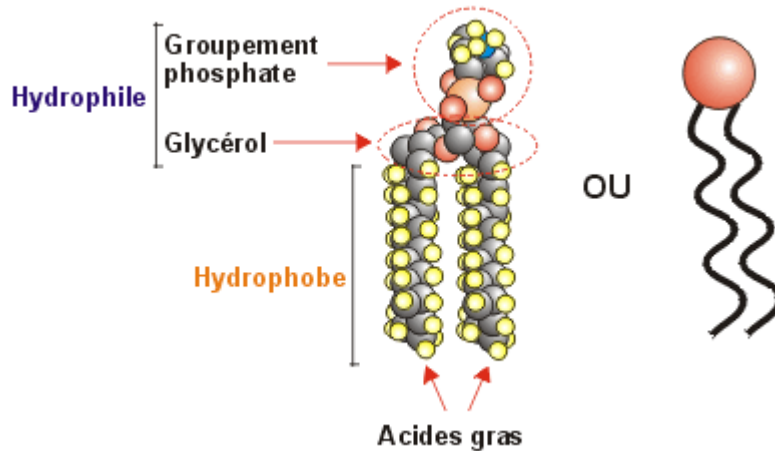


Schéma 1 : représentation schématique de phospholipides

Les anticorps anti-phospholipides sont des auto-anticorps qui forment un groupe hétérogène d'immunoglobulines dirigées principalement contre les protéines de liaison aux phospholipides même s'il existe également des APL dirigés directement contre les phospholipides.

Les deux principales protéines associées aux phospholipides sont la protéine $\beta 2\text{GpI}$ et la prothrombine (qui ne sera pas développée ici). La théorie selon laquelle un défaut d'apoptose exposerait les phospholipides membranaires aux protéines plasmatiques circulantes explique la formation de complexes phospholipides/protéine $\beta 2\text{GpI}$.

On distingue trois types d'APL : les anticoagulants circulants de type lupique, les anticorps anti-cardiolipides (IgM et IgG) et les anticorps anti $\beta 2\text{GpI}$ (IgM et IgG).

La protéine $\beta 2\text{GpI}$ est une protéine plasmatique qui possède cinq domaines d'acides aminés répétés. Le domaine V permet la liaison aux phospholipides membranaires tandis que le domaine I contient un domaine hydrophile hautement immunogène. Il constitue l'épitope sur lequel viendra se fixer les anticorps anti $\beta 2\text{GpI}$.

La protéine $\beta 2\text{GpI}$ a deux configurations : une forme soluble, circulaire et repliée sur elle-même (où le domaine I interagit avec le domaine V) et une forme dépliée, en hameçon, qui est sa forme liée à un phospholipide membranaire. Cette configuration en hameçon est responsable de l'exposition de l'épitope aux anticorps circulants et notamment aux anticorps anti $\beta 2\text{GpI}$ domaine I. La forme circulaire est la forme réduite et la forme en hameçon, la forme oxydée (schéma 2) (15).

L'oxydation de la protéine β 2GpI par les espèces réactives de l'oxygène augmente son immunogénicité en dépliant la molécule en hameçon aboutissant à l'exposition de son épitope immunogène.

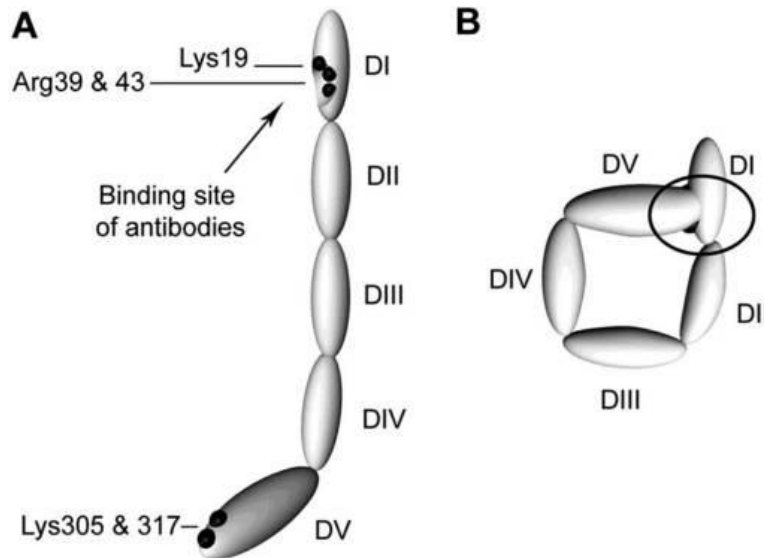


Schéma 2 : représentation schématique de la protéine β 2GpI (Chaturvedi S, McCrae KR)

5) Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le syndrome des anticorps anti-phospholipides.

Ces dernières années, plusieurs hypothèses ont vues le jour pour tenter d'expliquer les mécanismes à l'origine de la formation des thromboses au cours du SAPL (15). Nous allons en détailler trois.

a) Le rôle de la protéine β 2GpI

Des similitudes ont été mises en évidence entre la protéine β 2GpI et certains virus et bactéries, qui sont les liants naturels des Toll-Like Récepteurs (TLR). Les protéines β 2GpI peuvent donc se lier aux TLR situés à la surface des cellules effectrices de l'immunité innée et activer les voies de signalisation intracellulaires aboutissant au déclenchement de la réponse inflammatoire lors de la liaison des anticorps anti β 2GpI.

Seule une partie des anticorps anti β 2GpI est significativement associée à un risque de complication thrombotique. Il s'agit de ceux dirigés contre le domaine I de la protéine β 2GpI (16). Une étude a d'ailleurs retrouvé des taux d'anticorps anti β 2GpI spécifique du domaine I en quantité plus importante chez les patients triple positifs par rapport aux patients double et simple positifs (17).

b) L'activation cellulaire

Les anticorps anti-phospholipides, et en particulier les anticorps anti β 2GpI, activent les cellules endothéliales de manière dépendante de l'Annexine A2 et des TLR-4 (18). Cette interaction induit la translocation du facteur nucléaire NF- κ B pour aboutir à l'expression de molécules d'adhésion, de cytokines pro-inflammatoires qui transformeront la surface des cellules endothéliales, normalement anticoagulante, en un phénotype pro-coagulant et pro-inflammatoire similaire à celui obtenu après l'interaction avec des agents microbiens (19). Ainsi, l'activation des cellules endothéliales, mais également des cellules de l'immunité innée, va augmenter la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et de facteur tissulaire, principal inducteur de la cascade de coagulation.

Concernant les plaquettes, les interactions avec les anticorps anti β 2GpI sont moins bien caractérisées. Ils pourraient interagir avec différentes protéines de surface pour induire l'agrégation plaquettaire sous les contraintes de cisaillement artériel et veineux (20). Une étude a également démontré que les anticorps anti β 2GpI peuvent déclencher *in vitro* une voie de transduction du signal dans les plaquettes humaines, qui implique la phosphorylation IRAK et l'activation de NF- κ B, pour aboutir à l'expression du facteur tissulaire (21).

Ces mécanismes ont pu être appuyés par des expériences *in vivo* réalisées chez l'animal où des souris déficientes en annexine A2, TLR4, apoER2, ou traitées avec un inhibiteur de NF- κ B ont été relativement protégées contre la thrombose après l'injection d'anticorps anti-phospholipides (22).

c) La théorie du « two hit »

Malgré la corrélation qui paraît évidente entre anticorps anti-phospholipides et thrombose, les mécanismes physiopathologiques sont mal compris. Il semblerait qu'un seul mécanisme ne suffise pas à expliquer à lui seul la formation d'une thrombose. En effet, les APL sont relativement fréquents en population générale mais seule une minorité des personnes porteuses d'APL développera un SAPL. De plus, la persistance seule des anticorps anti-phospholipides dans le sang ne paraît pas suffisante pour expliquer la récurrence qui ne se produit qu'occasionnellement.

Il semblerait donc que d'autres facteurs jouent un rôle dans le développement de la thrombose. C'est la théorie du « two hit » ; qui suppose que l'état pro-thrombotique médié par les anticorps anti-phospholipides circulants constitue la première étape menant à la thrombose et qu'un deuxième facteur, tel qu'une lésion endothéliale, une infection, une chirurgie ou une inflammation, est nécessaire pour enclencher les voies qui mèneront à la thrombose (23).

6) Les principes généraux des traitements

Etant donné un taux de récurrence important (5 à 10% de récurrence durant la première année après le diagnostic) et une incidence cumulée d'événements thrombo-embolique de 12% à 1 an et 44% à 10 ans (24). L'anticoagulation au long cours après survenue d'un événement thrombotique chez les patients atteints d'un SAPL est la règle dans la majorité des cas. Le risque de récurrence thrombotique est le plus important dans les six à douze mois suivant le diagnostic puis diminue avec le temps sans se négativer pour autant. Lorsqu'un traitement anticoagulant est introduit pour

une durée limitée, le risque de récurrence se décale dans le temps et est maximal à l'arrêt du traitement (25).

Le traitement anticoagulant a plusieurs intérêts. Il permet de limiter l'extension de la thrombose, son embolisation, et de limiter la récurrence. Il permet également, à long terme, de limiter la survenue de complications à type d'hypertension pulmonaire, de syndrome post thrombotique (qui peut survenir jusque dans 30% des cas à 8 ans) (26) et de décès. Cependant, le risque des complications hémorragiques majeures secondaires au traitement anticoagulant est de 1 à 3% par an et ce d'autant plus que le patient est âgé et que le traitement anticoagulant est administré à fortes doses. Ainsi, une telle stratégie ne peut pas être appliquée à l'ensemble des patients car elle exposerait au risque hémorragique les personnes à faible risque de récurrence thrombotique. Il faut donc considérer chaque cas de façon indépendante et discuter la durée du traitement anticoagulant en fonction de la balance bénéfique/risque. On peut donc avoir une durée de traitement anticoagulant de courte durée (3 à 6 mois) lors de la survenue d'une thrombose veineuse profonde dans un contexte provoqué (alitement par exemple) chez un patient avec un profil biologique à faible risque (positivité d'ACL isolée et à taux faible par exemple).

Parallèlement, certains patients développent des thromboses récurrentes alors qu'ils reçoivent un traitement anticoagulant. Il s'agit dans la majorité des cas de patients triple positifs. Il est néanmoins primordial, avant de modifier le traitement, d'éliminer une mauvaise observance et une perturbation du monitoring de l'INR. En effet, l'INR peut être faussement augmenté par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique, qui interfère avec les thromboplastines utilisées dans les tests. Cela peut aboutir à la diminution non appropriée des posologies d'AVK (27).

Une part non négligeable de la prise en charge des patients suivis pour un SAPL consiste également au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

Malgré l'utilisation de plus en plus fréquente des anticoagulants oraux directs (AOD) dans la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), les antagonistes de la vitamine K (AVK) restent le traitement de référence chez les patients atteints d'un SAPL. En dehors de la molécule utilisée, les cibles d'INR peuvent varier en fonction du type de thrombose et du contexte de survenue.

Pour une thrombose veineuse, l'INR cible est situé entre 2 et 3 avec deux études randomisées à l'appui dont une qui a étudié, sous warfarine, le taux de thromboses récurrentes dans le groupe anticoagulation à haute intensité (INR entre 3 et 4) et anticoagulation standard (INR entre 2 et 3) sans trouver de différence significative en fonction de l'intensité du traitement anticoagulant (28).

Pour les thromboses artérielles, les recommandations sur l'intensité du traitement sont moins bien définies. L'étude Anti Phospholipid Antibodies and Stroke (APASS) a évalué la warfarine par rapport à l'aspirine pour la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et retrouvait un taux d'AVC récidivants similaire dans les deux groupes. La limite principale de cette étude est que les patients inclus n'avaient pas bénéficié du deuxième test permettant de poser le diagnostic de SAPL (29). Un essai randomisé avec 20 patients suivis sur 4 ans en moyenne a

retrouvé un taux d'AVC récurrents moins important dans le bras aspirine et warfarine par rapport au bras aspirine seule avec une incidence d'évènements hémorragiques similaire mais une incidence d'AVC au cours de l'étude importante (30). Une étude rétrospective étudiant le taux de thromboses récidivantes chez des patients avec un SAPL à expression thrombotique artérielle retrouve également que la thérapie combinée diminue le taux de récurrence de la thrombose et augmente le temps de survenue de la récurrence thrombotique (31). Une méta analyse de Ruiz-Irastorza et al. a permis de retenir plusieurs informations. La première est que les patients atteints d'un SAPL et présentant un premier épisode veineux sont peu à risque de récurrence sous un traitement anticoagulant oral bien conduit. Deuxièmement, les patients avec un SAPL à haut risque thrombotique qui présentent des évènements artériels ou récurrents ont un risque élevé de récurrence même lorsqu'ils ont une anticoagulation orale par AVK d'intensité standard avec un INR se situant entre 2 et 3. Les récurrences sont peu fréquentes sous traitement anticoagulant par AVK à haute intensité (INR 3-4). Troisièmement, le taux de mortalité par thrombose était plus important que le taux de mortalité secondaire aux hémorragies (32).

Malgré un niveau de preuve faible sur les différentes études disponibles, des recommandations ont été proposées en 2011 par un groupe de travail du 13^e congrès international sur les anticorps anti-phospholipides (33). Il est préconisé de traiter les patients atteints d'un SAPL avec expression thrombotique artérielle par warfarine à un INR > 3,0 ou par un traitement combiné antiplaquettaire et anticoagulant (INR 2.0-3.0). Cependant, il n'y avait pas unanimité sur l'utilisation de l'anticoagulation à haute intensité et plusieurs membres du groupe étaient d'avis que l'anticoagulation d'intensité standard (INR 2-3) était adéquate pour la prévention secondaire des épisodes artériels. Le tableau 1 résume les différentes propositions de prise en charge thérapeutique en fonction du type de thrombose.

Tableau 1 : recommandations de prise en charge des manifestations thrombo-emboliques au cours du SAPL

<u>Type de thrombose</u>	<u>Traitement recommandé</u>
Thrombose veineuse	AVK (INR cible 2-3)
Thrombose artérielle	AVK (INR cible 2-3) avec ou sans aspirine en fonction du risque thrombotique et hémorragique AVK (INR cible 3-4) pour les profils à haut risque thrombotique et faible risque hémorragique Aspirine seule pour les profils à faible risque thrombotique
Thrombose récurrente	AVK (INR 3-4) si survenue d'un évènement sous traitement d'intensité standard par exemple Adjonction d'aspirine si thrombose artérielle Relai par une HBPM

7) Une multitude de phénotypes expliquée par des facteurs de risque de récurrence variés

Il est maintenant bien accepté que le profil biologique des patients permet de graduer le risque de survenue d'événements thrombotiques en fonction du type d'anticorps détecté dans le plasma et de son taux. Ainsi, les ACC et les anti β 2GpI (et notamment les anti β 2GpI domaine I) sont plus associés aux thromboses que les ACL. Dans l'étude qui reprenait les données de WAPS (warfarine dans le syndrome des anticorps anti-phospholipides), les anti β 2GpI à taux élevés étaient significativement associés aux manifestations cliniques du SAPL (thrombose et obstétrique) et aucune association significative avec les ACL n'avait été démontrée (34). Plusieurs autres études soulignent la part importante que joue les anti β 2GpI et notamment les IgG dans la survenue de thrombose. Zoghalmi – Rintelen et al. ont retrouvé un risque accru de thrombose chez les patients avec un taux élevé d'IgG anti β 2GpI (OR = 4,0, [1,2 – 13,1]) (35). Dans leur cohorte, Lee et al. retrouvait que la positivité unique pour l'anti β 2GpI expliquait 9,2% des événements thrombotiques (36).

Parallèlement, les patients qui présentent deux anticorps positifs, ou plus, sont significativement plus à risque de développer une thrombose. Les patients triple positifs, qui ont un test positif pour les anticorps anti-cardiolipides, les anticorps anti β 2GpI et les anticoagulants circulants de type lupique, ont un risque important de faire un événement thrombotique. Une étude prospective multicentrique de 2011 portant sur 104 patients SAPL triple positifs retrouvait une incidence de premier événement (thrombotique ou obstétrical) annualisée de 5,3% (37).

L'isotype semble également être en jeu puisqu'une étude de cohorte, étudiant les anticorps IgG et IgM ACL et anti β 2GpI portant sur 194 patients, n'a retrouvé aucune association significative entre l'isotype M et la thrombose. En revanche, le taux de thrombose était plus important chez les patients avec un test positif pour les anticorps anti β 2GpI que ceux avec un test négatif (8,0% contre 3,1% par année-patient) et seuls les IgG anti β 2GpI étaient associés à un risque accru de thrombose (38).

Enfin, bien que les anticorps IgG anti β 2GpI-domaine I ne fassent pas partie des tests de routine, ils semblent être plus fortement corrélés au risque de thrombose.

Dans le but de distinguer différents profils à risque de thrombose, plusieurs scores ont été établis. Le score des anti-phospholipides (APL-S) comprend la positivité et les titres des trois anticorps testés en routine (ACC, ACL et anti β 2GpI). Il a été développé pour prédire le risque de survenue d'événements chez les patients présentant une pathologie auto-immune associée. Le score global du syndrome des anticorps anti-phospholipides (GAPSS) a été initialement développé pour prédire à la fois la thrombose et la perte de grossesse dans une cohorte de patientes atteintes de lupus érythémateux systémique. Il a la particularité d'inclure les facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels et améliore la prédiction des événements cliniques. L'hyperlipidémie compte pour 3 points, l'hypertension artérielle pour 1 point, la positivité des ACL en IgG ou en IgM pour 5 points, les anti β 2GpI IgG / IgM pour 4 points, les ACC pour 4 points et les anti-phosphatidylsérine / prothrombine IgG / IgM pour 3 points. Ce score reste cependant peu utilisé en pratique courante car le dosage des anticorps anti-phosphatidylsérine et prothrombine n'est pas réalisé en routine.

Sa valeur seuil diffère en fonction des études et il n'a pas été validé chez les patients porteurs d'APL asymptomatiques (15).

Enfin, les facteurs de risque habituellement connus de thrombose artérielle (HTA, diabète, tabac, dyslipidémie etc.) et de thrombose veineuse (alitement, chirurgie à haut risque thrombotique, infection etc.) sont des éléments surajoutés au profil biologique du patient qui pourront faire pencher la balance vers un état pro-coagulant et la survenue de thromboses in fine. Ces données sont corroborées par les conclusions de l'étude multicentrique RATIO qui étudiait les facteurs de risque de thrombose artérielle chez les femmes de moins de 50 ans et qui retrouvait un surrisque lors de la présence de tabac ou de contraception orale en plus de la positivité d'un test pour les ACC (39).

Sur le plan biologique, des D-dimères normaux à distance de l'arrêt du traitement anticoagulant ont une bonne valeur prédictive négative de survenue de récurrence. Les polymorphismes génétiques et constitutionnels (notamment les déficits en protéine C et S) ne semblent pas fortement associés au risque de récurrence thrombotique.

8) Les limites au diagnostic biologique du SAPL

Les tests actuellement utilisés pour rechercher les anticorps anti-phospholipides sont difficiles à standardiser par manque de matériel et de préparations de référence. La grande variabilité des résultats, en fonction des laboratoires et des automates, en fait des tests peu reproductibles. Il n'est pas rare qu'un test positif soit contrôlé négatif ce qui pose des difficultés de prise en charge. Une étude de cohorte portant sur 1168 échantillons de témoins et patients atteints de SAPL a retrouvé une mauvaise corrélation entre les différents tests disponibles dans le commerce utilisés pour les dosages des ACL et anti β 2GpI. La plus grande variabilité concernait les ACL IgM (60% de divergence). Les ACL IgG et anti β 2GpI avaient des écarts plus faibles (36%) (40).

B. TREM-1

1) La réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée médiée par les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules Natural Killer, constitue la première ligne de défense de l'organisme. Elle se met en place rapidement et permet de faire barrière en attendant la réponse immunitaire adaptative. Elle est initiée par l'activation de récepteurs « activateurs », retrouvés sur les macrophages et les cellules dendritiques, appelés Pattern Recognition Receptor (PRR), parmi lesquels on trouve les Toll Like Receptor (TLR). Ces récepteurs s'activent après reconnaissance d'agents pathogènes qui expriment à leur surface des Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMP). L'activation des PRR permet la stimulation de voies intracellulaires qui auront pour effet la production de médiateurs pro-inflammatoires qui favoriseront l'élimination des agents infectieux et la réparation tissulaire.

Parallèlement, il existe des récepteurs « inhibiteurs » qui sont des récepteurs qui empêchent le développement de la réaction inflammatoire à l'état basal en contrebalançant le signal venant des récepteurs activateurs. Lors du contact avec un agent infectieux, la voie des récepteurs « inhibiteurs » est dépassée au profit de celle favorisant la réaction inflammatoire.

Un autre phénomène permet également d'accentuer la voie activatrice. En effet, les régions géniques codant pour les récepteurs inhibiteurs codent également pour des protéines activatrices. Lors de la liaison des protéines activatrices à des protéines adaptatrices (dont fait partie DAP 12), les protéines activatrices vont permettre de recruter des protéines tyrosines kinases qui déclencheront les voies de signalisation intracellulaires afin de produire des cytokines pro-inflammatoires (41).

2) TREM-1

a) Définition

TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1) est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines qui agit comme un amplificateur pro-inflammatoire de la réponse immunitaire innée. Il est exprimé à la surface des polynucléaires neutrophiles, monocytes matures et macrophages mais également à la surface des cellules parenchymateuses et endothéliales au cours de l'inflammation.

La famille TREM comprend deux récepteurs activateurs, TREM-1 et TREM-2 mais également un récepteur inhibiteur, TLT-1 (41).

TREM-1 est présent sous deux formes, une forme membranaire composée de trois domaines : une partie extracellulaire de type immunoglobuline qui va permettre la liaison au ligand (non encore connu à ce jour), une partie transmembranaire et une partie intracellulaire qui s'associe à DAP 12. La deuxième forme est une forme soluble appelée sTREM-1. Deux hypothèses sont actuellement retenues pour expliquer son origine. La première repose sur le clivage du récepteur membranaire TREM-1 par une métalloprotéinase. La deuxième est que, lors de la transcription, l'épissage alternatif du gène produirait une protéine de plus petite taille et formée uniquement du domaine extracellulaire. Dans les deux cas, il semblerait qu'elle joue un rôle de modulation de l'activité du récepteur membranaire TREM-1 en agissant comme un leurre pour son ligand. L'activation de la voie TREM-1 engendre une augmentation de la synthèse et de la concentration plasmatique de sTREM-1 qui régule l'activation de TREM-1. Ainsi, chez la souris dans un modèle de péritonite, l'administration d'un peptide mimant une partie du domaine extracellulaire de sTREM-1 apportait une protection en modulant la réponse inflammatoire mais sans l'inhiber complètement (42).

b) Physiopathologie

Au cours des études réalisées dans les modèles de choc septique, TREM-1 était peu retrouvé à l'état basal à la surface des cellules endothéliales (43). Ce n'était qu'après stimulation par des lipopolysaccharides (LPS) que son expression augmentait.

Les lipopolysaccharides ou endotoxines sont le constituant principal de la membrane des bactéries Gram négatif. En se liant au TLR-4, les LPS vont dimériser le récepteur ce qui va enclencher une

cascade de signalisation intracellulaire pour aboutir à la réponse inflammatoire. L'activation de TLR-4 augmente la concentration de TREM-1 et de sTREM-1.

TREM-1 s'associe à DAP 12 pour la mise en place de voies de signalisation intracellulaires impliquant les protéines tyrosines kinases SYK et ZAP 70 et la voie NF-KB. Ces protéines kinases vont activer une voie de signalisation qui convergera avec celle des TLR activés pour potentialiser leurs effets et augmenter la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. Cela abouti à la production de cytokines et chimiokines pro inflammatoires, à la majoration de la phagocytose par les macrophages et à la dégranulation des polynucléaires neutrophiles. Il existe donc une coopération entre les récepteurs activateurs TLR et TREM-1 dans l'initiation et l'amplification de la réponse inflammatoire (schéma 3) (44). Cela a été montré lors d'une expérience in vivo chez la souris où le blocage de TREM-1 protégeait la souris contre le décès dans un modèle de choc septique (44).

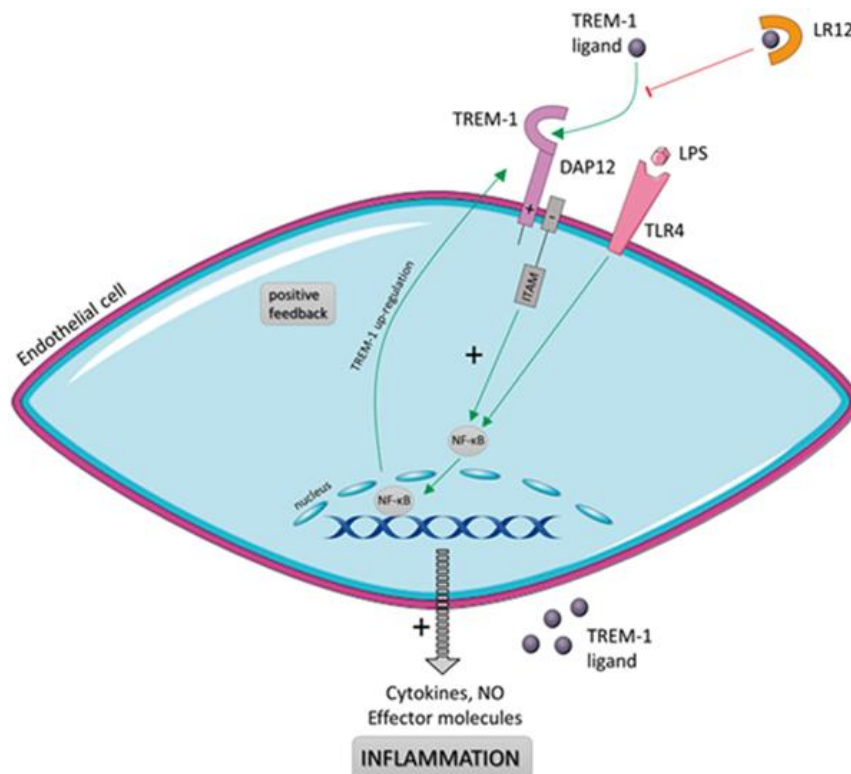


Schéma 3 : Interaction de la voie TREM-1/TLR-4 (Jolly et al.)

c) Participation de (s)TREM-1 dans le sepsis et les maladies inflammatoires stériles

Initialement le rôle de TREM-1 a surtout été étudié dans des situations expérimentales de sepsis, où, lors de la présence de lipopolysaccharides, son expression augmentait de manière importante. Bouchon et al. rapportent que l'expression de TREM-1 était particulièrement augmentée à la surface des monocytes et polynucléaires neutrophiles de culture et issus de tissus de patients infectés par *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* (45). Su et al. ont montré que la mesure de sTREM-1 dans les urines pouvait être un marqueur bien corrélé à la survenue de lésions rénales aiguës associées à la septicémie (46).

Des études chez l'homme ont montré que la régulation à la hausse de TREM-1 pendant la septicémie est associée à une libération accrue de sTREM-1 dans le sang et dans d'autres fluides biologiques et tissus.

sTREM-1 est donc le reflet de l'activation de l'immunité innée et peut être considéré comme un marqueur biologique fiable pour porter le diagnostic d'infection et d'inflammation dans les pathologies infectieuses (47).

Pour les pathologies auto immunes, les données sont divergentes puisque, dans les premières études réalisées, il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative de TREM-1 dans les échantillons de patients atteints de maladies inflammatoires non infectieuses telles que le psoriasis, la colite ulcéreuse ou la vascularite causée par des complexes immuns. Ce n'est que récemment que des études ont suggéré l'implication de TREM-1 dans les maladies inflammatoires aiguës et chroniques non infectieuses comme l'athérosclérose, l'ischémie myocardique, les cancers et le lupus.

Boufenzler et al. ont étudié le rôle de TREM-1 dans la réponse inflammatoire qui suit un infarctus du myocarde (IDM). Après une ischémie, des polynucléaires neutrophiles puis des monocytes affluent au sein du muscle lésé. Dans cette étude, ils ont mis en évidence une expression de TREM-1 augmentée après un infarctus du myocarde chez la souris et chez l'homme. Son inhibition génétique ou pharmacologique par un peptide synthétique inhibiteur (LR 12) limite le recrutement de cellules inflammatoires et le remodelage cardiaque sur des images de PET scanner, améliore la fonction ventriculaire gauche et la survie à deux ans. Il a été montré que sa concentration est un marqueur indépendant de mortalité dans les 2 ans suivant un IDM (48).

Une autre étude de cohorte a inclus consécutivement sur deux ans 838 patients victimes d'un infarctus du myocarde. Après analyse, sTREM-1 était significativement associé à la mortalité toutes causes et aux événements cardiovasculaires graves. Son dosage pourrait donc être utile pour estimer le pronostic à long terme des patients ayant présenté un infarctus du myocarde après ajustement des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels (49).

Parallèlement, Joffre et al. ont identifié TREM-1 comme un récepteur favorisant la formation de plaques athéromateuses et participant à l'inflammation en leurs sein. En effet, les monocytes et macrophages jouent un rôle important dans le développement de l'athérosclérose et la déstabilisation de la plaque par la production locale de cytokines et de chimiokines. L'inhibition pharmacologique et génétique de TREM-1 permettait de réduire la formation de cellules spumeuses, de réduire le recrutement des monocytes et les actions pro-inflammatoires macrophagiques. Dans leur étude, cela se caractérisait par des plaques avec un noyau nécrotique et une infiltration de macrophages moindres (50). TREM-1 est exprimé principalement dans les plaques d'athérome riches en lipides. Plusieurs études ont montré, qu'à l'image de LR 12, l'administration de Pravastatine en agissant sur les voies de signalisation de TREM-1 réduisait l'inflammation dans les plaques d'athérome aortiques chez la souris (51).

LR 12 est donc une protéine qui empêche la liaison de TREM-1 avec son ligand et bloque l'amplification de la réponse inflammatoire qui dépend de cette voie sans interagir avec celle du TLR-4.

Le taux plasmatique de sTREM-1 est également retrouvé plus élevé chez les patients atteints d'un lupus érythémateux systémique que chez des patients sains. Il est corrélé à l'activité du lupus reflétée par l'indice d'activité de la maladie, le score SLEDAI, le dosage de l'IL-6 et l'hypoalbuminémie (52).

d) Syndrome des anticorps anti-phospholipides et TREM-1

TREM-1 semble jouer un rôle dans la thrombose puisque son inhibition diminue la génération de thrombine (53). En revanche, il existe encore peu d'études publiées sur le rôle de TREM-1 dans le SAPL.

L'étude de Edel et al. de 2019 est une étude transversale cas témoins qui s'est intéressé aux taux plasmatiques de sTREM-1 chez 33 patients diagnostiqués avec un SAPL ou porteurs d'anticorps anti-phospholipides asymptomatiques (54). Les taux plasmatiques moyens de sTREM-1 étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de SAPL et de SAPL thrombotique (événements thrombotiques actuels et passés) par rapport aux patients témoins ; chez les patients atteints de SAPL thrombotique par rapport aux patientes avec un SAPL obstétrical ou aux patients avec des APL asymptomatiques ; chez les patients avec SAPL thrombotique actuel par rapport aux patients avec SAPL thrombotique passé et chez les patients atteints de SAPL qui avaient déjà eu un accident vasculaire cérébral ou un événement thromboembolique veineux par rapport aux patients qui n'en avaient pas eu. Une analyse ROC a été réalisée et les résultats ont montré qu'un taux plasmatique seuil de sTREM-1 de 281 pg / ml avait une sensibilité de 65,4% et une spécificité de 100% pour les événements thrombotiques dans le groupe SAPL. Les taux plasmatiques de sTREM-1 étaient positivement corrélés aux événements thrombotiques ainsi qu'aux niveaux des biomarqueurs inflammatoires suggérant l'existence d'un état inflammatoire basal pouvant être impliqué dans la survenue des thromboses chez les patients SAPL. Dans leur étude, le taux plasmatique de sTREM-1 n'était pas corrélé au titre ni à la présence simple, double ou triple des APL.

L'étude a plusieurs limites comme notamment le petit nombre de patients inclus et sa conception transversale. Néanmoins, les premiers résultats sont encourageants et ouvrent la voie à d'autres travaux qui pourraient porter sur l'utilité de sTREM-1 comme marqueur prédictif de thrombose.

C. LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre étude était de rechercher de nouveaux facteurs de risque cliniques et/ou biologiques de survenue d'évènements thrombotiques, obstétricaux ou de décès au cours du SAPL, et plus particulièrement d'étudier la relation entre sTREM-1 et la survenue des thromboses. Nous avons cherché à confronter des tests biologiques innovants pour étudier leurs impacts prédictifs sur la survenue de ces évènements.

Les objectifs secondaires étaient l'étude de la relation entre sTREM-1 et les atteintes d'organes au cours du SAPL et la recherche d'une distinction de taux plasmatiques du biomarqueur en fonction

des différentes atteintes du SAPL (thrombotique versus obstétrical, thrombose veineuse versus thrombose artérielle et microcirculatoire).

II. ARTICLE

RESUME

Contexte : Le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) se caractérise par une évolution clinique hétérogène. On connaît déjà plusieurs facteurs de risque de thrombose (profils biologiques, facteurs de risque cardiovasculaires etc.). Cependant il n'est pas rare que, parmi des patients avec des facteurs de risque similaires, une minorité présente une récurrence thrombotique. Cela évoque l'existence d'autre(s) facteur(s) pouvant être responsable(s) de la formation d'une thrombose. Notre objectif était de rechercher de nouveaux facteurs de risque cliniques et/ou biologiques de survenue d'évènements au cours du SAPL et particulièrement d'étudier la relation entre sTREM-1 et la survenue des thromboses.

Méthode : Nous avons mené une étude de cohorte multicentrique. Ont été inclus les patients suivis en consultation ou pris en charge en hospitalisation au CHRU de Nancy dans les services de médecine vasculaire, d'hémo-biologie et de médecine interne entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2009, présentant des anticorps anti-phospholipides confirmés après au moins deux tests positifs à 12 semaines d'intervalle ou présentant un lupus érythémateux systémique. Deux critères de jugement principaux ont été considérés. Le premier était un critère composite défini par les thromboses, les manifestations obstétricales du SAPL ou le décès, et le second considérait uniquement les thromboses. Les facteurs associés à la survenue de ces évènements ont été déterminés en utilisant des modèles de Cox.

Résultats : Un échantillon de 137 patients (107 femmes, 43,6 ans \pm 15,4 ans) a été étudié sur une durée moyenne de 9,2 années \pm 4,9 années (soit 1259 patients-années). Trente et un patients (23,0%) ont présenté au moins un épisode thrombotique au cours du suivi. Huit patientes sur un total de 107 (7,5%) ont présenté au moins un évènement obstétrical. L'association entre sTREM-1 et la thrombose n'a pas été démontrée. Les variables significativement associées à la thrombose sont l'hypertension artérielle à l'inclusion (HR=9,846, [4,327-22,400], $p < 0,0001$), la thrombopénie au cours du suivi (HR=4,289, [1,788-10,290], $p 0,0011$) et la chirurgie précédant la survenue de l'évènement (HR=12,420, [2,594-59,480], $p 0,0016$). Les facteurs de risque indépendants d'évènements au cours du SAPL sont l'hypertension artérielle (HR=4,642, [2,436-8,846], $p < 0,0001$) et la détection des anticorps anti β 2GpI domaine I par Quanta flash (HR=1,003, [1,001-1,004], $p 0,0004$).

Conclusion : Cette étude a permis de montrer que la mesure des anticorps anti β 2GpI domaine I par un test standardisé est prédicteur de la survenue d'évènements thrombotiques, obstétricaux ou de décès au cours du SAPL. Elle ne permet pas de conclure sur la relation entre sTREM-1 et la survenue des thromboses.

INTRODUCTION

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) est une thrombophilie acquise fréquente pouvant être responsable de thromboses artérielles, veineuses et microcirculatoires ainsi que d'une morbidité obstétricale. Il est défini, selon les critères de classification de Sapporo révisés en 2006 (1) par la présence combinée d'une manifestation clinique et d'une manifestation biologique (positivité d'au moins un test pour les anticorps anti-phospholipides (APL) parmi les anticorps anti β 2 glycoprotéine I (anti β 2GpI) IgG/IgM, les anticorps anti-cardiolipides (ACL) IgG/IgM et les anticoagulants circulants de type lupique (ACC)) persistant dans le temps à plus de 12 semaines d'intervalle.

Les patients atteints de SAPL n'ont pas une évolution précisément définie dans le temps. On estime qu'au moins 20 à 30% d'entre eux présenteront une récurrence en l'absence de traitement anticoagulant (9). Cette récurrence thrombotique est responsable d'une morbi-mortalité importante. Le traitement anticoagulant protège efficacement contre la récurrence (55) mais tous les patients ne peuvent être exposés au risque hémorragique d'un tel traitement maintenu au long cours. Actuellement, la décision de poursuite du traitement anticoagulant chez les patients suivis pour un SAPL repose sur la balance bénéfique/risque. Dès lors, et afin de préciser au mieux le risque thrombotique chez ces patients, il paraît intéressant de mettre en évidence des facteurs de risque cliniques et biologiques supplémentaires.

Une étude transversale cas-témoins récente a retrouvé des taux de sTREM-1 plasmatiques significativement plus élevés chez les patients avec un SAPL thrombotique par rapport aux patients SAPL avec des antécédents thrombotiques, par rapport aux patients porteurs d'APL asymptomatiques et par rapport aux patients sains (54). TREM-1 est un récepteur de l'immunité innée qui amplifie la réponse inflammatoire dépendante des Toll-Like Récepteurs et qui conduit à un état inflammatoire de base pouvant favoriser la formation des thromboses. sTREM-1 est la forme soluble du récepteur et est le reflet de l'activation de l'immunité innée.

Nous avons mené une étude de cohorte multicentrique prospective pour rechercher des facteurs de risque supplémentaires de thrombose au cours du SAPL et plus particulièrement pour étudier la relation entre sTREM-1 et la survenue des thromboses.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

Notre étude est une cohorte prospective multicentrique qui consiste en la poursuite du suivi de l'étude TAC(I)T (Thrombotic Risk in APS Patients and Activated Protein C Insensitivity Determined by Thrombin Generation) (56) qui portait sur 137 patients porteurs d'anticorps anti-phospholipides symptomatiques ou non ou de lupus érythémateux systémique (SLE) avec ou sans anticorps anti-phospholipides.

Le centre coordinateur est le centre de compétence régional des maladies vasculaires rares au sein du CHRU de Nancy.

Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient présenter des anticorps anti-phospholipides positifs à deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle ou alors être suivis pour un lupus érythémateux systémique tel qu'il est défini par le Collège Américain de Rhumatologie, avec ou sans APL associés. Le diagnostic de SAPL était basé sur les critères de classification de Sapporo révisés en 2006. Les patients avec des maladies auto-immunes autres que le lupus pouvaient être inclus. Les patients non observants étaient exclus. Tous les participants à l'étude ont donné leur consentement écrit et éclairé avant l'inclusion.

Détermination des APL avant l'inclusion

Des tests ELISA ont été utilisés pour déterminer la positivité des anticorps ACL et anti β 2GpI. Le test était considéré comme positif pour un taux supérieur à 20 GPL/MPL U/ml pour les ACL (IgG/IgM) et comme supérieur au 99^{ème} percentile (≥ 20 GPL/MPL U/ml) pour les anti β 2GpI (IgG/IgM). Conformément aux recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase, la positivité des ACC était définie pour des ratios supérieurs à 1,2 en dRvvt (dilute Russell viper venom time test) et supérieurs à 1,3 en SCT (Silica Clotting time Test).

Nous avons utilisé deux types de tests pour doser les anticorps anti β 2GpI domaine I. Le premier était un test ELISA avec un seuil de positivité à 25 U/ml. Le deuxième test (Quanta flash) utilisait la technique de chimiluminescence et avait un seuil de positivité à 20 U/ml.

Méthode de mesure de sTREM-1

Les échantillons sanguins ont été collectés à l'inclusion pour tous les patients.

Des tests ELISA, disponibles dans le commerce, ont été utilisés pour la détermination des taux de sTREM-1 (Human TREM-1 Quantikine kit assay® (DTRM10C, RnD Systems, MN, USA)) (57). Il s'agit de tests ELISA en sandwich utilisant des plaques pré-coatées par un anticorps monoclonal spécifique de TREM-1 puis un anticorps secondaire polyclonal couplé à de la peroxydase. Chaque mesure a été dupliquée.

Réalisation de la courbe standard :

Les deux flacons de TREM-1 humain recombinant du kit permettent la réalisation d'une gamme. Après reconstitution avec de l'eau distillée, la concentration de TREM-1 était de 40 000 pg/ml. Une première dilution a été réalisée en utilisant 50 μ L de la solution initiale ajoutée à 450 μ L d'une solution tampon pour obtenir une concentration de 4000 pg/ml. Des dilutions répétées ont été réalisées en prenant 200 μ L de la solution précédente ajoutée à 200 μ L de solution tampon pour obtenir une gamme avec les concentrations de TREM-1 de 4000 pg/ml, 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml et 62.5 pg/ml. La solution tampon servait de témoin.

Réalisation des tests ELISA :

Les microplaques pré-coatées par les anticorps anti-TREM-1 fournies dans le kit ont été utilisées. 100 μ L de solution tampon ont été ajoutés dans chaque puits, puis 50 μ L de solution tampon pour le blanc et 50 μ L de chaque solution de concentrations différentes utilisées pour la création de la

gamme ou 50 µL de plasma des patients. La plaque était recouverte par un film adhésif puis incubée pendant 2 heures à température ambiante. Les puits étaient lavés 4 fois avec 400 µL d'une solution de lavage fournie dans le kit (au préalable diluée au 1/25 avec de l'eau distillée) à l'aide d'un appareil de lavage automatique.

200 µL d'anticorps anti-TREM-1 humain conjugué à la peroxydase était ajouté dans chaque puit. La plaque était couverte par un film adhésif puis incubée pendant 2 heures à température ambiante. Les puits étaient lavés 4 fois avec 400 µL de la solution de lavage.

200 µL de la solution substrat était ajoutés dans chaque puit, puis la plaque était incubée durant 30 minutes à température ambiante, à l'abri de la lumière (emballée dans du papier d'aluminium).

50 µL de solution stop était ajoutés dans chaque puits. Un changement de couleur était observé témoignant de la réaction.

La densité optique était déterminée à l'aide d'un lecteur de plaque mesurant l'absorbance à 450 nm avec une correction de longueur d'onde à 540 nm.

Calcul des résultats :

La densité optique du blanc était retirée de la valeur de densité optique pour chaque puit. Le calcul de la concentration de sTREM-1 a été réalisé à l'aide d'un logiciel. Les résultats étaient exprimés en pg/ml. La valeur de concentration de sTREM-1 retenue est la moyennes des deux valeurs pour chaque plasma.

Les résultats des concentrations de sTREM-1 ont été conservés sur un fichier informatisé et sécurisé au sein du centre coordonnateur.

Définitions des critères de jugement

Nous avons considéré deux critères de jugements principaux. Le premier était un critère composite défini par la survenue d'un évènement thrombotique quelle que soit sa localisation ou d'une manifestation obstétricale (définie par les critères de classification de Sapporo) ou d'un décès. Le deuxième critère de jugement était défini par la survenue d'un évènement thrombotique quelle que soit sa localisation.

L'évènement thrombotique devait être confirmé par une méthode objective (angioscanner thoracique pour les embolies pulmonaires, échographie doppler pour les thromboses artérielles et veineuses, authentification clinique par un médecin expérimenté pour les thromboses microcirculatoires après avoir éliminé les diagnostics différentiels).

Méthode de recueil des données

Nous avons réalisé un recueil de données rétrospectif à partir des dossiers patients informatisés et de la base de données disponible au sein du centre coordonnateur. Les données des autres centres étaient recueillies par les investigateurs locaux (un par centre) et transférées de manière sécurisée au centre coordonnateur. Les données recueillies au cours du suivi correspondaient aux données présentes au moment de survenue de l'évènement. Lorsque plusieurs évènements étaient survenus chez un même patient, seul le premier évènement était pris en compte.

Analyse statistique

Les caractéristiques de l'échantillon sont décrites par les effectifs et les pourcentages pour les variables qualitatives, les moyennes et écart-types pour les variables quantitatives. Pour les comparaisons, des tests du Chi-2 ou de Fisher exact (selon la vérification des hypothèses) pour les variables qualitatives, des tests de Wilcoxon pour les variables quantitatives sont utilisés. Des modèles de Cox bivariés et multivariés ont été utilisés pour identifier les facteurs pronostiques de la survenue d'un événement thrombotique au cours du suivi, d'une manifestation obstétricale ou d'un décès ; d'un événement thrombotique seul. Une méthode de sélection des variables pas-à-pas a été utilisée avec un seuil d'entrée dans le modèle à 0,2 et un seuil de sortie du modèle à 0,05. Les hypothèses de log linéarité et de risques proportionnels ont été vérifiées au préalable. La force d'association a été estimée par le calcul de Hazard ratios accompagnés de leur intervalle de confiance à 95%. Le risque alpha a été fixé à 5% pour toutes les analyses.

Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTATS

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'étude a porté sur une population de 137 patients. L'âge moyen était de 43,6 ans \pm 15,4 ans (de 19 à 76 ans). Les femmes représentaient 78,1% de la population (107 au total). La durée moyenne de suivi était de 9,2 années \pm 4,9 années (soit 1259 patients-années). Parmi les 137 patients, 42 avaient un lupus érythémateux systémique (30,7%) et 61 patients avaient un antécédent de thrombose (44,5%). Cent vingt et un patients (88,3%) avaient des APL positifs persistants dans le temps. Le lupus représentait la maladie auto-immune la plus fréquente (63,3%). Le tableau 2 résume les caractéristiques démographiques, cliniques et de laboratoire de la population de l'étude.

Caractéristiques des patients en fonction de leur groupe de pathologie à l'inclusion

Les patients ont été répartis en 4 groupes selon leur pathologie à l'inclusion : 68 patients avaient un SAPL (51 avec un SAPL primaire et 17 avec un SAPL secondaire), 49 avaient des anticorps anti-phospholipides asymptomatiques et 20 patients étaient dans le groupe lupus érythémateux systémique \pm APL. La répartition des principales données recueillies en fonction des groupes de pathologie à l'inclusion est résumée dans le tableau 3. Aucune différence entre les différents groupes en termes de triple positivité (quelle que soit la définition) et de positivité des tests pour les anti β 2GpI et les anti β 2GpI domaine I n'a été mise en évidence. Le score GAPSS et les ACC étaient plus souvent positifs dans le groupe SAPL secondaire (64,7% ($p = 0,0101$) et 82,4% ($p < 0,0001$) respectivement). Les valeurs de l'anti β 2GpI domaine I en IgG avec le test ELISA étaient plus élevées dans le groupe SAPL secondaire (16,4 \pm 11,9 U en moyenne ($p = 0,0030$)). Cependant leur valeur moyenne par test Quanta flash était plus élevée dans le groupe lupus \pm APL (75,1 \pm 293,4 U ($p = 0,0020$)). Les antécédents thrombotiques étaient plus fréquents dans le groupe SAPL primaire (92,2% ($p < 0,0001$)) (Tableau 3).

Valeurs de sTREM-1 en fonction des groupes de pathologie à l'inclusion

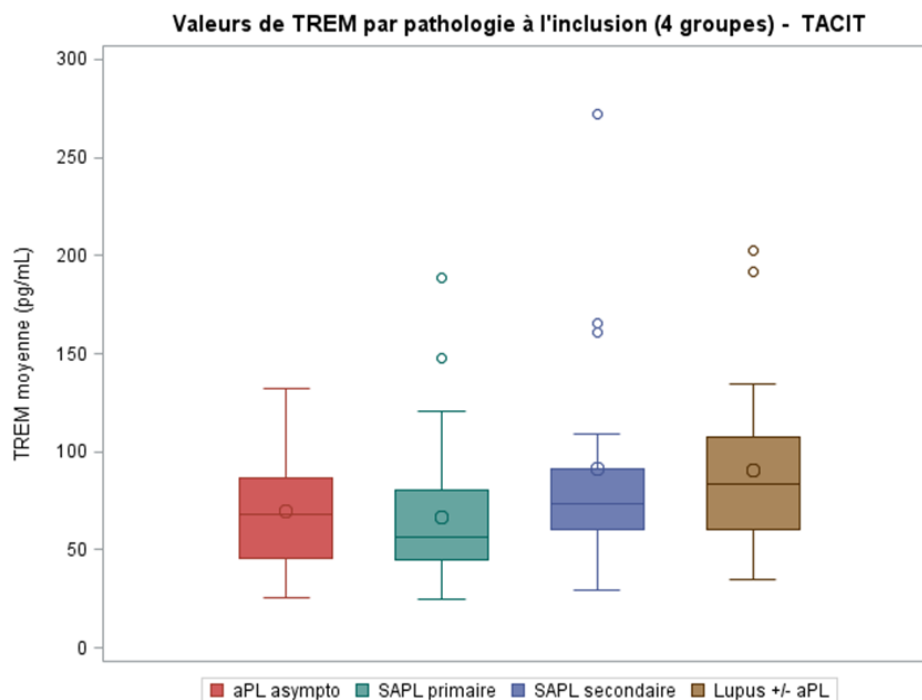
Les mesures sont effectuées sur 129 patients. En effet, 8 patients n'ont pas pu bénéficier du dosage de sTREM-1 du fait de volumes d'échantillons insuffisants. Les valeurs de sTREM-1 n'étaient pas statistiquement différentes en fonction des différents groupes ($p = 0,0896$) (Tableau 4). La distribution des valeurs de sTREM-1 en fonction des groupes de pathologie à l'inclusion est représentée sur le graphique 1.

Tableau 4 : Valeurs moyennes de sTREM-1 en fonction des groupes de pathologie à l'inclusion

	APL asymptomatiques	SAPL primaire	SAPL secondaire	lupus ± APL	p value*
Evènements thrombotiques, n/N (%) N'=135	12/48 (25,0)	12/51 (23,5)	5/16 (31,3)	2/20 (10,0)	0,4367
Valeur moyenne de sTREM-1 en pg/mL ± ET (N) N'= 129	68,9 ± 27,5 (48)	67,3 ± 32,5 (44)	91,4 ± 59,1 (17)	90,1 ± 45,2 (20)	0,0896

N : nombre de personnes pour lequel la variable est connue dans le groupe, N' : nombre de personne pour lequel la variable est connue dans la cohorte, n : nombre de personne présentant la variable, ET : écart-type, APL : anticorps anti-phospholipides, SAPL : syndrome des anticorps anti-phospholipides, sTREM-1 : soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells1. * Test du Chi-2 ou exact de Fisher pour variables qualitatives, test issu d'une analyse de variance ou test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Graphique 1 : box plot représentant la distribution des valeurs de sTREM-1 (pg/ml) en fonction des groupes de pathologie à l'inclusion



APL: anticorps anti-phospholipides, SAPL: syndrome des anticorps anti-phospholipides, (s)TREM-1: soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1.

Détermination d'un seuil

Compte tenu des faibles valeurs des aires sous la courbe, la détermination d'un seuil de sTREM-1 prédictif d'évènements thrombotiques n'a pas été possible.

Survenue d'évènements au cours du suivi

Cent trente-cinq patients ont été étudié (2 patientes ont été perdues de vue à la suite immédiate de l'inclusion). Quarante-deux patients ont présenté au moins un évènement au cours du suivi. Parmi eux, 31 ont présenté un évènement thrombotique (23,0%) parmi lesquels 10 évènements thrombotiques artériels dont 4 accidents vasculaires cérébraux (AVC), 15 évènements thrombotiques veineux dont 9 thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs et 6 évènements thrombotiques microcirculatoires dont un syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides (CAPS). Huit patientes sur un total de 107 ont présenté au moins un évènement obstétrical (7,5%). Il y a eu 3 décès, tous de cause non thrombotique. Cinquante-deux patients ont été perdus de vue. Le détail des évènements incidents recueillis au cours du suivi est résumé dans le tableau 5 en annexe.

Les thromboses survenaient préférentiellement dans le groupe SAPL secondaire (5 évènements, soit 31,3% des patients) mais sans différence significative avec les autres groupes ($p = 0,4367$).

Les thromboses veineuses superficielles (TVS) étaient plus fréquentes au sein du groupe SAPL primaire. Sept des huit thromboses veineuses superficielles survenaient dans ce groupe soit chez 13,7% des patients du groupe ($p = 0,0170$). Les thrombopénies étaient plus fréquentes dans le groupe APL asymptomatiques (13 des 20 patients avec une thrombopénie, soit 27,1% des patients du groupe ($p = 0,0069$)). Les facteurs de risque au moment de l'évènement étaient moins fréquents dans le groupe lupus ± APL ($p = 0,0179$).

Parmi les 31 patients qui ont présenté un évènement thrombotique, on dénombre 6 récurrences thrombotiques (1 thrombose artérielle, 4 thromboses veineuses, 1 CAPS), 4 évènements obstétricaux et 2 décès (un de cause non thrombotique et un de cause non documentée).

Facteurs de risque d'évènements en analyse univariée

Quel que soit le critère de jugement utilisé, les variables associées à la survenue d'un évènement étaient : la triple positivité biologique en IgG (définie par la positivité des trois tests sur les isotypes IgG) et en IgG à taux élevé (définie par la triple positivité biologique en IgG et ACL IgG ≥ 40 GPL et anti β 2GpI IgG ≥ 40 GPL), les anticorps anti β 2GpI domaine I qu'ils soient retrouvés en ELISA ou en Quanta flash, les anticorps anti β 2GpI, les antécédents d'hypertension artérielle, de CAPS, de thrombose veineuse superficielle et les antécédents d'atteinte valvulaire (localisation mitrale). Les facteurs de risque précédents la survenue de l'évènement, l'atteinte valvulaire et la thrombopénie au cours du suivi étaient également des facteurs de risque de survenue d'évènements. Aucun traitement anti thrombotique ou à visée immunitaire n'était protecteur.

Dans l'analyse où le critère de jugement principal était les évènements thrombotiques, les thromboses veineuses superficielles apparaissant au cours du suivi étaient également prédictives de survenue de thromboses.

Dans l'analyse où le critère de jugement principal était composite, la thrombopénie à l'inclusion était prédictive de la survenue d'évènements.

Les atteintes valvulaires étaient associées à la thrombose qu'elles soient présentes à l'inclusion ou qu'elles apparaissent au cours du suivi. Parmi les 30 patients qui présentaient une atteinte valvulaire à l'inclusion, 26 avait une insuffisance valvulaire, 3 avait une endocardite de Libman-Sacks et 1 avait un rétrécissement valvulaire. Vingt patients avaient une atteinte mitrale, 11 patients avaient une atteinte aortique et 5 patients avaient une atteinte tricuspidiennne. Aucun patient n'avait d'atteinte de la valve pulmonaire. Sur les 30 patients, 8 étaient triples positifs, 12 avaient au moins un ACC positif, 3 avaient un ACL isolé et 1 patient avait un anti β 2GpI isolé. Parmi les 6 patients sans APL mais avec atteinte valvulaire, 1 patient avait une atteinte mitrale, 1 patient avait une atteinte tricuspidiennne, 3 avaient une atteinte aortique et 1 patient avait un antécédent d'endocardite de Libman-Sacks. Aucun des 6 patients n'a fait de thrombose au cours du suivi.

Les incidences des évènements thrombotiques ainsi que les Hazard ratios en fonction de différentes variables sont résumés dans le tableau 6. Les incidences et Hazard ratios des évènements définis par le critère de jugement composite sont résumés dans le tableau 7.

Analyse multivariée

Pour l'analyse concernant uniquement les évènements thrombotiques, sont supprimées pour cause de forte corrélation statistique, les variables suivantes : nature des thromboses microcirculatoires, nombre de TVS à l'inclusion, nature des facteurs de risque au cours du suivi et nature du traitement antiagrégant plaquettaire au moment de la survenue de l'évènement.

Les variables significativement associées à la thrombose sont l'hypertension artérielle à l'inclusion (HR = 9,846, [4,327-22,400], $p < 0,0001$), la thrombopénie au cours du suivi (HR = 4,289, [1,788-10,290], $p = 0,0011$) et la chirurgie précédent la survenue de l'évènement (HR = 12,420, [2,594-59,480], $p = 0,0016$).

Pour l'analyse concernant les évènements définis par le critère de jugement composite, sont supprimées pour cause de forte corrélation statistique, les variables suivantes : nombre de TVS à l'inclusion et nature des facteurs de risque au cours du suivi.

Les facteurs de risque indépendants d'évènements au cours du SAPL sont l'hypertension artérielle (HR = 4,642, [2,436-8,846], $p < 0,0001$) et la détection des anti β 2GpI domaine I par Quanta flash (HR = 1,003, [1,001-1,004], $p = 0,0004$).

L'ensemble des variables qui entrent dans l'analyse multivariée n'est pas présenté ici par soucis de lisibilité. Elles sont résumées dans les tableaux 8 et 9 en annexe.

Tableau 2 : caractéristiques démographiques, cliniques et de laboratoire des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques à l'inclusion (N=137*)	n (%) moyenne ± ET
Age moyen	43,6 ± 15,4
Femmes	107 (78,1)
IMC moyen (kg/m ²)	25,2 ± 5,1
Durée de suivi moyenne (jours)	3353,6 ± 1779,5
GAPSS positif	55 (40,1)
GAPSS score moyen	8,3 ± 5,5
Thrombophilie associée N=100	18 (18,0)
SLE	42 (30,7)
Traitement antiagrégant plaquettaire	70 (51,5)
Traitement anticoagulant	5 (3,6)
Facteurs de risque	99 (72,3)
tabac	53 (38,7)
hypertension artérielle	30 (21,9)
obésité	14 (10,2)
diabète	5 (3,6)
dyslipidémie	29 (21,2)
Critères cliniques de SAPL	
antécédents thrombotiques	61 (44,5)
thromboses artérielles	25 (18,2)
thromboses veineuses	36 (26,3)
thromboses microcirculatoires	7 (5,1)
CAPS	2 (1,5)
Antécédents obstétricaux N=134	16 (11,9)
Autres manifestations	
thrombose veineuse superficielle N=133	13 (9,8)
livedo N= 132	18 (13,6)
atteinte valvulaire N=112	22 (19,6)
thrombopénie N=133	22 (16,5)
épilepsie N=132	4 (3,0)
Positivité des tests APL	121 (88,3)
anticoagulant circulant lupique	75 (54,7)
anti-cardiolipides	62 (45,3)
antiβ2GpI	46 (33,6)
antiβ2GpI domaine I	17 (12,4)
antiβ2GpI domaine I IgG valeur moyenne (U)	12,5 ± 15,8
Quanta flashD1, valeur moyenne (U)	49,7 ± 162,7
Triple positivité	29 (21,2)
Triple positivité en IgG	17 (12,4)
Triple positivité en IgG à taux élevé	10 (7,3)
Valeur de sTREM-1 moyenne (pg/mL) N=129	74,6 ± 38,4

N : nombre de personnes pour lequel la variable est connue , * : population de 137 patients sauf si précision autre, n : nombre de personnes présentant la variable, ET : écart type, antiβ2GpI : anti bêta2 glycoprotéine I, APL : anticorps anti-phospholipides, CAPS : syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides, SAPL : syndrome des

anticorps anti-phospholipides, SLE : lupus érythémateux systémique, sTREM-1 : soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells1, Triple positivité (positivité des trois tests), Triple positivité en IgG (triple positivité sur l'isotype IgG), Triple positivité en IgG à taux élevé (triple positivité en IgG et ACL IgG \geq 40 GPL, anti β 2GpI IgG \geq 40 GPL), GAPSS positif si score supérieur à 10/20, Quanta flash D1 : mesure des anticorps anti β 2GpI domaine I par chimiluminescence.

Tableau 3 : caractéristiques démographiques, cliniques et de laboratoire des patients en fonction du groupe de pathologie à l'inclusion

Variables (n (%) ou n/Nbis (%); moyenne \pm ET)	APL asymptomatiques N= 49	SAPL primaire N=51	SAPL secondaire N=17	lupus \pm APL N=20	p value (%)
Age	46,3 \pm 15,2	44,5 \pm 15,4	39,1 \pm 16,1	38,0 \pm 14,1	0,0868
Femmes	37 (75,5)	35 (68,6)	16 (94,1)	19 (95,0)	0,0293
IMC (kg/m ²)	26,0 \pm 6,1	25,2 \pm 4,2	26,8 \pm 5,9	22,2 \pm 2,7	0,0807
GAPSS positif	22 (44,9)	20 (39,2)	11 (64,7)	2 (10,0)	0,0101
GAPSS score	9,3 \pm 5,0	8,3 \pm 5,4	10,7 \pm 4,9	3,4 \pm 4,6	<0,0001
Thrombophilie associée N=100	8/37 (21,6)	10/37 (27,0)	0/10 (0)	0/16 (0)	0,0350
SLE	6 (12,2)	0 (0)	16 (94,1)	20 (100)	<0,0001
Traitement antiagrégant plaquettaire	24 (49,0)	32 (62,7)	10 (58,8)	4 (21,1)	0,0175
Traitement anticoagulant	0 (0)	3 (5,9)	2 (11,8)	0 (0)	0,0610
Facteurs de risque	32 (65,3)	47 (92,2)	13 (76,5)	7 (35,0)	<0,0001
tabac	18 (36,7)	23 (45,1)	9 (52,9)	3 (15,0)	0,0673
hypertension artérielle	10 (20,4)	15 (29,4)	3 (17,6)	2 (10,0)	0,3544
obésité	8 (16,3)	4 (7,8)	2 (11,8)	0 (0)	0,2002
diabète	2 (4,1)	2 (3,9)	0 (0)	1 (5,0)	1,0000
dyslipidémie	8 (16,3)	19 (37,2)	1 (5,9)	1 (5,0)	0,0033
Antécédents thrombotiques	0 (0)	47 (92,2)	13 (76,5)	1 (5,0)	<0,0001
thrombose artérielle	0 (0)	20 (39,2)	5 (29,4)	0 (0)	<0,0001
Antécédent d'AVCi	0 (0)	10 (19,6)	4 (23,5)	0 (0)	0,0002
thrombose veineuse	0 (0)	29 (56,9)	6 (35,3)	1 (5,0)	<0,0001
thrombose microcirculatoire	0 (0)	3 (5,9)	4 (23,5)	0 (0)	0,0029
CAPS	0 (0)	1 (2,0)	1 (5,9)	0 (0)	0,2540
Antécédents obstétricaux N= 134	0/49 (0)	11/50 (22,0)	5/15 (33,3)	0/20 (0)	<0,0001
Autres manifestations					
thrombose veineuse superficielle N=133	3/48 (6,3)	7/51 (13,7)	2/17 (11,8)	1/17 (5,9)	0,6489
livedo N= 132	4/47 (8,5)	7/51 (13,7)	5/17 (29,4)	2/17 (11,8)	0,2289
atteinte valvulaire N=112	7/40 (17,5)	9/40 (22,5)	3/16 (18,8)	3/16 (18,8)	0,9843
thrombopénie N=133	7/48 (14,6)	7/51 (13,7)	4/17 (23,5)	4/17 (23,5)	0,5996
épilepsie N=132	1/48 (2,1)	2/51 (3,9)	1/17 (5,9)	0/16 (0)	0,8810
Positivité des tests APL	49 (100)	51 (100)	17 (100)	5 (25,0)	<0,0001
ACC	38 (77,6)	20 (39,2)	14 (82,4)	3 (15,0)	<0,0001
ACL	23 (46,9)	27 (52,9)	9 (52,9)	3 (15,0)	0,0284
anti β 2GpI	15 (30,6)	18 (35,3)	9 (52,9)	4 (20,0)	0,1893
anti β 2GpI domaine I	7 (14,3)	5 (9,8)	3 (17,6)	2 (10,0)	0,7587
antiβ2GpI domaine I IgG valeur (U)	12,8 \pm 5,2	10,5 \pm 16,5	16,4 \pm 11,9	13,3 \pm 18,4	0,0030
Quanta flashD1 valeur (U)	43,4 \pm 98,7	48,3 \pm 165,2	42,6 \pm 86,1	75,1 \pm 293,4	0,0020
Triple positivité	12 (24,5)	8 (15,7)	7 (41,2)	2 (10,0)	0,0943
Triple positivité en IgG	8 (16,3)	6 (11,8)	2 (11,8)	1 (5,0)	0,7009
Triple positivité en IgG à taux élevé	5 (10,2)	3 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,0)	0,8651

N : nombre de personnes pour lequel la variable est connue, Nbis : nombre de personnes pour lequel la variable est connue lorsqu'il y a des données manquantes pour cette variable, n : nombre de personnes présentant la variable, ET : écart-type, ACC : anticoagulant circulant de type lupique, ACL : anticorps anti-cardiolipides, anti β 2GpI : anti β 2

glycoprotéine I, APL : anticorps anti-phospholipides, AVCi : accident vasculaire cérébral ischémique, CAPS : syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides, SAPL : syndrome des anticorps anti-phospholipides, SLE : lupus érythémateux systémique, sTREM-1 : soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells1, Triple positivité (positivité des trois tests), Triple positivité en IgG (triple positivité sur l'isotype IgG), Triple positivité en IgG à taux élevé (triple positivité en IgG et ACL IgG \geq 40 GPL, anti β 2GpI IgG \geq 40 GPL), GAPSS positif si score supérieur à 10/20, Quanta flash D1 : mesure des anticorps anti β 2GpI domaine I par chimiluminescence.

Tableau 6 : incidences des évènements thrombotiques au cours du suivi et Hazard ratio pour différentes variables d'intérêt (analyses bivariées)

Variables	Incidence des thromboses n1/n2 (%)	HR [95% IC]	p value
GAPSS valeur	31/135*	1,077 [1,009-1,150]	0,0266
APL	30/119 (25,2)	5,142 [0,700-37,780]	0,1076
Triple positif	8/27 (29,6)	1,796 [0,797-4,046]	0,1578
Triple positif IgG	7/15 (46,7)	4,146 [1,742-9,870]	0,0013
Triple positif IgG à taux élevé	6/10 (60,0)	4,150 [1,675-10,280]	0,0021
Antiβ2GpI domaine I	8/16 (50,0)	3,493 [1,547-7,888]	0,0026
Anti β 2GpI domaine I IgG valeur	31/135*	1,025 [1,008-1,043]	0,0042
Quanta flash D1 valeur	31/135*	1,002[1,000-1,003]	0,0097
Anti β 2GpI IgG valeur	31/135*	1,012 [1,003- 1,021]	0,0088
ACL IgG valeur	31/135*	1,010 [1,002-1,018]	0,0131
Diabète	2/5 (40,0)	3,827 [0,900-16,270]	0,0691
HTA	17/30 (56,7)	6,210 [3,019-12,770]	<0,0001
Antécédent de thrombose artérielle	6/25 (24,0)	1,200 [0,500-3,100]	0,7358
Antécédent IDM	2/5 (40,0)	5,167 [1,212-22,030]	0,0265
Antécédent de thrombose veineuse	8/35 (22,9)	1,000 [0,500-2,300]	0,9533
Antécédent thrombose microcirculatoire	3/7 (42,9)	2,410 [0,729-7,970]	0,1494
Antécédent de CAPS	1/2 (50,0)	32,250 [2,924-355,700]	0,0046
Antécédent de TVS	7/13 (53,8)	4,175 [1,775-9,818]	0,0011
Thrombopénie inclusion	6/22 (27,3)	1,300 [0,500-3,300]	0,5141
Atteinte valvulaire	11/21 (52,4)	4,100 [1,900-9,200]	0,0005
Atteinte valvulaire mitrale	7/10 (70,0)	4,500 [1,900-10,800]	0,0008
Facteurs de risque suivi	29/90 (32,2)	7,408 [1,764-31,110]	0,0062
Nature des facteurs de risque suivi			0,0127
. FDRCV	18/65 (27,7)	5,700 [1,300-24,900]	
. FDRMTEV	3/7 (42,9)	12,500 [2,100-75,300]	
. FDRCV + FDRMTEV	8/19 (42,1)	11,300 [2,400-53,200]	
Thrombopénie suivi	8/20 (40,0)	2,844 [1,256-6,443]	0,0122
TVS suivi	3/8 (37,5)	4,900 [1,400- 16,800]	0,0116
Atteinte valvulaire suivi	16/30 (53,3)	5,900 [2,600-13,400]	<0,0001
Atteinte valvulaire mitrale suivi	13/20 (65,0)	6,200 [2,800-13,500]	<0,0001
sTREM-1	28/127*	1, 007 [1,000-1,015]	0,0638

*variable continue, n1 : nombre de personnes présentant un évènement, n2 : nombre de personnes exposées à la variable, HR = Hazard Ratio, IC : intervalle de confiance, anti β 2GpI : anti bêta2 glycoprotéine I, ACL : anticorps anti-cardiolipides, APL : anticorps anti-phospholipides, AVCi : accident vasculaire cérébral ischémique, CAPS : syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides, FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire, FDRMTEV : facteur de risque de maladie thrombo-embolique veineuse, IDM : infarctus du myocarde, SAPL :

syndrome des anticorps anti-phospholipides, SLE : lupus érythémateux systémique, sTREM-1 : soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells1, TVS : thrombose veineuse superficielle, Triple positivité (positivité des trois tests), Triple positivité en IgG (triple positivité sur l'isotype IgG), Triple positivité en IgG à taux élevé (triple positivité en IgG et ACL IgG \geq 40 GPL, anti β 2GpI IgG \geq 40 GPL), Quanta flash D1 : mesure des anticorps anti β 2GpI domaine I par chimiluminescence.

Tableau 7 : incidences des évènements au cours du suivi et Hazard ratio pour différentes variables d'intérêt (analyses bivariées)

Variables	Incidence des évènements n1/n2 (%)	HR [95% IC]	p value
GAPSS positif	17/53 (32,1)	1,061 [0,565-1,993]	0,8528
APL	38/119 (31,9)	1,640 [0,583-4,608]	0,3483
Triple positivité	10/27 (37,0)	1,608 [0,786-3,291]	0,1937
Triple positif IgG	9/15 (60,0)	3,736 [1,754-7,962]	0,0006
Triple positif IgG à taux élevé	6/10 (60,0)	2,790 [1,164-6,688]	0,0215
Antiβ2GpI domaine I	9/16 (56,3)	2,679 [1,273-5,636]	0,0094
Antiβ2GpI domaine I IgG valeur	42/135*	1,021 [1,004-1,037]	0,0120
Quanta flash D1 valeur	42/135*	1,002 [1,000-1,003]	0,0184
Antiβ2GpI IgG valeur	42/135*	1,009 [1,001- 1,018]	0,0358
ACL IgG valeur	42/135*	1,007 [0,999-1,014]	0,0806
Diabète	4/5 (80,0)	5,719 [2,009-16,280]	0,0011
HTA	20/30 (66,7)	4,569 [2,464-8,472]	<0,0001
Antécédent de thrombose artérielle	8/25 (32,0)	1,200 [0,530-2,717]	0,6610
Antécédent de thrombose veineuse	12/35 (34,3)	1,148 [0,583-2,263]	0,6896
Antécédent thrombose microcirculatoire	4/7 (57,1)	2,405 [0,854-6,773]	0,0966
Antécédent de CAPS	2/2 (100)	35,810 [6,499-197,400]	< 0,0001
Antécédent de TVS	7/13 (53,8)	2,834 [1,246-6,447]	0,0130
Thrombopénie inclusion	12/22 (54,5)	2,208 [1,124-4,336]	0,0215
Atteinte valvulaire	15/21 (61,9)	3,048 [1,525-6,094]	0,0016
Atteinte valvulaire mitrale	8/10 (80,0)	3,379 [1,531-7,456]	0,0026
Facteurs de risque suivi	39/90 (43,3)	6,604 [2,037-21,410]	0,0017
Nature des facteurs de risque suivi			0,0001
. FDRCV	21/65 (32,3)	4,410 [1,307-14,880]	
. FDRMTEV	5/7 (71,4)	13,640 [3,238-57,410]	
. FDRCV + FDRMTEV	13/19 (68,4)	12,090 [3,440-42,520]	
Thrombopénie suivi	11/20 (55,0)	2,857 [1,418-5,754]	0,0033
Atteinte valvulaire suivi	19/30 (63,3)	3,886 [1,993-7,577]	<0,0001
Atteinte valvulaire mitrale suivi	14/20 (70,0)	3,750 [1,903-7,392]	0,0001
sTREM-1	38/127*	1,003 [0,995-1,011]	0,5045

*variable continue, n1 : nombre de personnes présentant un évènement, n2 : nombre de personnes exposées à la variable, HR = Hazard Ratio, IC : intervalle de confiance, anti β 2GpI : anti bêta2 glycoprotéine I, ACL : anticorps anti-cardiolipides, APL : anticorps anti-phospholipides, AVCi : accident vasculaire cérébral ischémique, CAPS : syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides, FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire, FDRMTEV : facteur de risque de maladie thrombo-embolique veineuse, IDM : infarctus du myocarde, SAPL :

syndrome des anticorps anti-phospholipides, SLE : lupus érythémateux systémique, sTREM-1 : soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells1, TVS : thrombose veineuse superficielle, Triple positivité (positivité des trois tests), Triple positivité en IgG (triple positivité sur l'isotype IgG), Triple positivité en IgG à taux élevé (triple positivité en IgG et ACL IgG \geq 40 GPL, anti β 2GpI IgG \geq 40 GPL), GAPSS positif si score supérieur à 10/20, Quanta flash D1 : mesure des anticorps anti β 2GpI domaine I par chimiluminescence.

DISCUSSION

Les concentrations de sTREM-1 paraissaient plus élevées dans les groupes de patients avec un lupus érythémateux systémique. Cela corrobore les données de la littérature qui retrouvent des valeurs de sTREM-1 plus élevées chez les patients lupiques que chez les patients sains (52). Toutefois, nous ne disposons pas encore des résultats des tests permettant de comparer les groupes deux à deux. Une analyse ultérieure pourrait également comparer les patients lupiques avec les patients non-lupiques de notre étude et voir si les concentrations de sTREM-1 varient en fonction des APL.

Même si les évènements thrombotiques sont plus nombreux dans les groupes APL asymptomatiques et SAPL primaire, c'est le groupe SAPL secondaire qui concentre le plus d'évènements en proportion. Il s'agissait en effet du groupe qui comportait le plus de scores GAPSS positifs, le plus d'ACC positifs et les valeurs d'anti β 2GpI domaine I en IgG les plus élevées.

Dans notre étude, le taux de sTREM-1 n'était pas associé de manière significative à un risque augmenté d'évènements thrombotiques au cours du SAPL. Cela peut s'expliquer par un manque de puissance du fait d'un nombre important de patients perdus de vue malgré la durée moyenne de suivi de plus de 9 ans. Cela se voit lorsque l'on regarde les p values des deux analyses. Dans l'analyse qui étudie les évènements définis selon le critère de jugement composite, le p value atteint presque la significativité. De plus, 8 patients n'ont pas pu contribuer à l'étude de la relation entre sTREM-1 et la survenue de thromboses du fait d'échantillons sanguins de volume insuffisant pour réaliser les dosages. Sur les 8 patients, 4 ont présenté un évènement thrombotique au cours du suivi.

Parallèlement, notre échantillon comporte des patients à haut risque thrombotique, puisque la proportion de patients triple positifs n'est pas négligeable. La majorité d'entre eux était protégée par un traitement anticoagulant introduit au cours du suivi.

Les valeurs de sTREM-1 retrouvées dans notre étude était globalement moins élevées que celles de l'étude APLART. Il s'agit d'une étude en cours de publication qui se base sur une population relativement similaire dans la définition des différentes pathologies et groupes à l'inclusion et qui utilise la même méthode de dosage de sTREM-1. La différence de valeurs entre les deux études pourrait être expliquée par une détérioration des échantillons au cours du temps. En effet, des études ont rapporté l'impact de la phase pré analytique (rapidité de traitement des échantillon, températures de conservation etc.) sur la puissance des travaux ultérieurs (58). Nous n'avons trouvé aucune publication qui étudie la stabilité des concentrations de sTREM-1 au sein d'un échantillon biologique au cours du temps.

L'étude de la relation entre sTREM-1 et thromboses nécessite de nouveaux travaux et notamment une nouvelle cohorte avec plus de puissance pour confirmer l'imputabilité de la voie TREM-1 dans la pathogénèse de la thrombose au cours du SAPL, déterminer un seuil pathologique au-delà duquel le taux serait prédictif de la survenue de thromboses et d'étudier les atteintes d'organes du SAPL en fonction des taux de sTREM-1. Cette étude est actuellement en cours au sein de notre service. Si l'implication de TREM-1 venait à être confirmée, l'utilisation du peptide synthétique inhibiteur LR 12 pourrait être une alternative thérapeutique à étudier dans la prévention des événements thrombotiques au cours du SAPL.

Concernant les manifestations « non-critère », le nombre non négligeable de thromboses veineuses superficielles recueillies et leur valeur prédictive de thromboses en analyse univariée, peut refléter une significativité des TVS dans la pathogénie du SAPL. Au vue des multiples travaux visant à les intégrer aux critères de classification actuels (59), nous avons demandé une analyse supplémentaire avec un critère de jugement principal comprenant les thromboses veineuses superficielles dans la définition des événements thrombotiques.

Concernant les atteintes valvulaires, l'analyse univariée retrouve une significativité dans leur association aux événements au cours du SAPL qu'ils soient thrombotiques ou non. Il semblerait que cela concerne plutôt la valve mitrale et l'insuffisance valvulaire. Nos données sont concordantes avec les données de la littérature sur le type de valvulopathie et sa localisation (60). Dans notre étude, l'atteinte valvulaire ne devait pas obligatoirement être une endocardite de Libman-Sacks pour être prise en compte. Cela peut refléter une atteinte infra clinique des APL au niveau des valves cardiaques puisque les valvulopathies étaient essentiellement de bas grade (type I à II) et sans lésion organique visible. Les résultats nécessitent d'être confrontés à une étude portant sur ces paramètres spécifiquement avec une évaluation cardiologique précise et une étude anatomopathologique. Une étude qui analyse des pièces d'anatomopathologie de patients lupiques et SAPL (notamment des valves cardiaques) afin de rechercher un marquage de TREM-1 en immunohistochimie, est actuellement en cours dans notre service et permettrait de préciser les atteintes cardiaques du SAPL et ses mécanismes physiopathologiques.

La méthode de mesure des anticorps anti β 2GpI domaine I par Quanta flash est une méthode prédictive de la survenue d'événements thrombotiques, d'événements obstétricaux ou de décès au cours du SAPL. Il s'agit d'une méthode de mesure standardisée et automatisée qui utilise un dosage immunologique en chimiluminescence pour rendre des résultats quantitatifs. Si les résultats venaient à être confirmés par d'autres études, la mesure des anticorps anti β 2GpI domaine I par Quanta flash pourrait représenter une alternative au manque de standardisation des tests actuellement utilisés responsable d'une grande variabilité de mesure.

Les points forts de notre travail sont la taille de la cohorte pour une étude sur le SAPL qui est considéré comme une maladie rare, la durée de suivi importante permettant de recueillir un nombre conséquent d'événements au cours du suivi, l'exhaustivité des caractéristiques recueillies à l'inclusion et au cours de l'étude. La création d'un groupe de patients lupiques et non pas de

patients sains, a permis d'étudier la part qu'apporte réellement les anticorps anti-phospholipides en tentant de se libérer du facteur de confusion « lupus ».

Les principales limites de l'étude sont le mode de recueil rétrospectif des données, la multiplicité des groupes à l'inclusion ainsi que la présence d'un groupe défini par un critère composite « lupus ± APL » qui forme un ensemble hétérogène et qui recoupe le groupe « APL asymptomatiques » qui lui aussi comporte des patients lupiques. Cependant, dans la pratique courante, les situations sont souvent complexes et il n'est pas rare que des patients soient initialement suivis pour un lupus avec apparition secondaire d'APL ou pour des APL asymptomatiques avec apparition secondaire d'un lupus érythémateux systémique. Cette cohorte est donc représentative de la population générale de patients avec des APL et facilite l'extrapolation des résultats.

CONCLUSION

Notre étude a permis de confirmer les données connues de la littérature sur les profils biologiques, avec les anticorps anti β 2GpI domaine I qui sont particulièrement à risque de survenue d'évènements au cours du SAPL. Elle a mis en lumière l'importance de l'hypertension artérielle qui, même contrôlée, est un facteur de risque indépendant d'évènements au cours du SAPL. Elle n'a pas permis de mettre en évidence de relation significative entre sTREM-1 et la survenue de thromboses. L'apparition d'une thrombopénie au cours du suivi s'est avérée être un facteur de risque indépendant de survenue de thromboses. Les patients avec des APL devraient donc tous bénéficier d'un suivi régulier par hémogramme. Enfin, un test standardisé et automatisé utilisant la chimiluminescence s'est révélé être un facteur de risque indépendant de survenue d'évènements thrombotiques, obstétricaux ou de décès au cours du SAPL. Ces résultats nécessitent d'être confrontés à d'autres études. Si les résultats venaient à être confirmés, ce type de dosage pourrait être complémentaire aux tests diagnostiques actuels afin d'améliorer la concordance des résultats et de faciliter la prise en charge des patients.

III. DISCUSSION

Les variables prédictives de thromboses au cours du SAPL :

Dans l'analyse univariée, on retrouve plusieurs variables connues comme étant associées à la thrombose. C'est le cas du score GAPSS (61), des profils biologiques (triple positivité en IgG et en IgG à taux élevés et les anti β 2GpI domaine I), des facteurs de risque présents au moment de l'évènement et de la thrombopénie. Concernant les profils biologiques, nos données sont cohérentes avec la littérature avec un risque pour la triple positivité plus grand qu'avec les anti β 2GpI domaine I seul ; un risque pour les anti β 2GpI domaine I IgG plus grand qu'avec les anti β 2GpI IgG. Aucune relation n'a été démontrée pour les isotypes IgM et IgA des ACL et des anti β 2GpI.

L'absence de relation significative entre les thromboses et la « triple positivité » peut s'expliquer par un manque de puissance. Seules les variables « triple positif en IgG » et « triple positif en IgG à taux élevé » sont significativement associées à la thrombose car elles concentrent les patients les plus à risque. Il en est de même pour la variable « APL » qui n'est pas associée de manière significative à la thrombose.

Dans notre étude, l'hypertension artérielle est un facteur de risque indépendant de thromboses. Hormis la dyslipidémie au cours du suivi, aucun autre facteur de risque cardiovasculaire n'était significativement associé à la thrombose. La relation particulière entre l'HTA et les thromboses au cours du SAPL pourrait être expliquée par le fait que les deux entités sont des maladies systémiques responsables d'un dysfonctionnement endothélial ; pour l'un par stress oxydatif et contraintes mécaniques, pour l'autre par activation des cellules endothéliales par les APL (62).

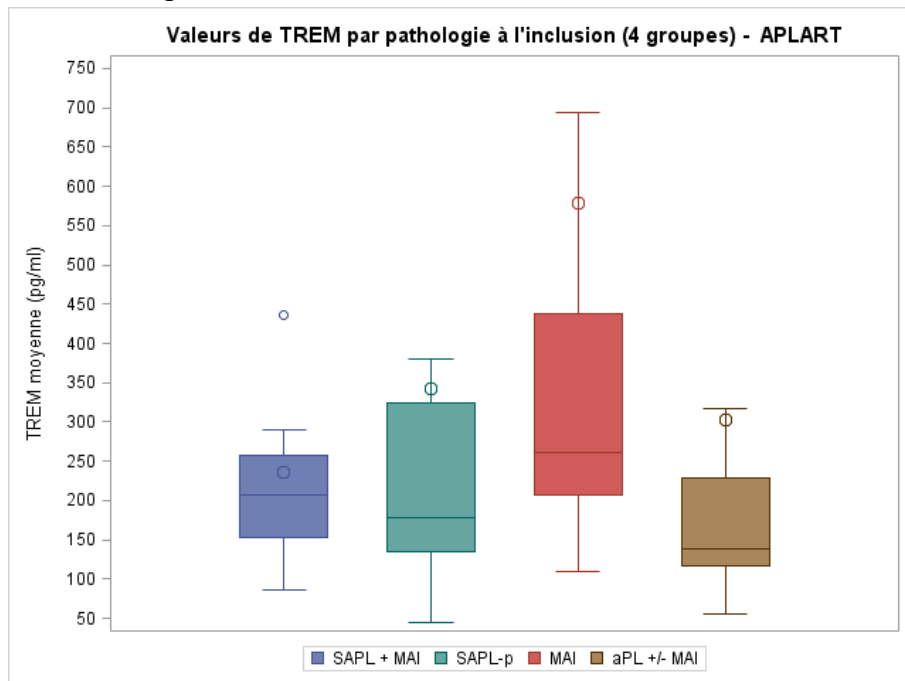
En faisant la revue de la littérature, nous avons trouvé plusieurs données sur l'association entre positivité des APL et thrombopénie, notamment chez les patients avec un LES (63) et avec une association plus fréquente aux ACL IgG. Cependant, la prévalence de la thrombopénie au cours du SAPL n'est pas bien définie et sa relation avec la thrombose peu explorée (64). Dans notre étude, la thrombopénie au cours du suivi était plus souvent retrouvée dans le groupe APL asymptomatiques. Elle était un facteur de risque indépendant de thromboses au cours du SAPL. La thrombopénie paraît être un marqueur prédictif de complications thrombotiques pouvant orienter la prise en charge thérapeutique.

Les valeurs de sTREM-1 :

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre sTREM-1 et les thromboses. Cela peut être expliqué en partie par nos valeurs moyennes de sTREM-1 qui étaient très inférieures aux données de l'étude APLART mises à notre disposition et de celles de l'étude de Edel et al. (même si les tests utilisés pour doser sTREM-1 n'étaient pas les mêmes) (54). Les graphiques 2 et 3 permettent de comparer à la même échelle la distribution des valeurs de sTREM-1 de notre étude et de l'étude APLART. On peut non seulement voir que les valeurs sont inférieures à celles de l'étude APLART mais également qu'elles sont moins dispersées et qu'il y a moins de différence entre les 4 groupes. Cette « concentration » des valeurs à des taux plus faibles peut être le signe d'une dégradation de sTREM-1 au sein des échantillons biologiques qui ont été recueillis entre février 2003 et décembre 2009 pour être analysés en septembre 2018.

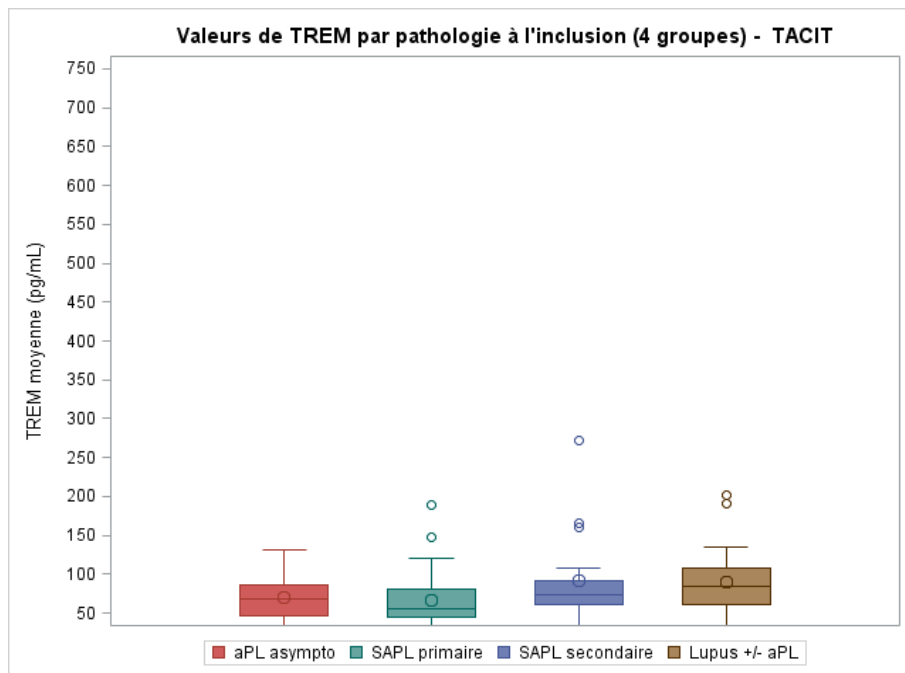
Nous n'avons trouvé aucune étude concernant la stabilité des valeurs de sTREM-1 au cours du temps. Cependant, plusieurs travaux rapportent des variations de concentrations d'analytes hématologiques et biochimiques en fonction des modes de conditionnement et de la durée de conservation des échantillons biologiques (58).

Graphique 2 : box plot représentant la distribution des valeurs de sTREM-1 (pg/ml) en fonction des groupes à l'inclusion pour l'étude APLART



APL: anticorps anti-phospholipides, MAI: maladie auto-immune, SAPL(p): syndrome des anticorps anti-phospholipides (primaire), (s)TREM-1: (soluble) Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1.

Graphique 3 : box plot représentant la distribution des valeurs de sTREM-1 (pg/ml) en fonction des groupes à l'inclusion pour notre étude.



APL: anticorps anti-phospholipides, SAPL: syndrome des anticorps anti-phospholipides, (s)TREM-1: soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1.

Une atteinte valvulaire infraclinique des APL ?

Que les atteintes valvulaires soient présentes à l'inclusion ou qu'elles apparaissent au cours du suivi, l'analyse univariée en fait des facteurs prédictifs de la survenue d'évènements thrombotiques. Toutes les insuffisances ont été diagnostiquées sur au moins une échographie cardiaque. Dans la majorité des cas, les atteintes correspondaient à des insuffisances aortiques ou mitrales de bas grade (type I à II) sans lésion organique visualisée. Cela peut faire suspecter une action à bas bruits des anticorps anti-phospholipides sur les valves cardiaques sans développement de lésions plus caractéristiques. Parmi les atteintes valvulaires, les profils biologiques à risque, à savoir les patients triple positifs et/ou avec un ACC, étaient les plus représentés.

Les données obtenues sont cohérentes avec celles de la littérature où les insuffisances valvulaires et les atteintes mitrales sont décrites comme étant les plus fréquentes. Viennent ensuite les atteintes aortiques puis tricuspidiennes (60).

En reprenant les données de sTREM-1, on remarque que les atteintes valvulaires à type d'endocardite de Libman-Sacks sont associées à des valeurs de sTREM-1 plus élevées que dans les insuffisances mitrales et aortiques mais les effectifs de ce groupe sont faibles. La valeur moyenne de sTREM-1 chez les patients avec atteinte valvulaire mitrale et aortique est plus élevée que la valeur moyenne de la cohorte. Ces résultats sont en accord avec la théorie selon laquelle les anticorps anti-phospholipides participent aux dommages valvulaires via les voies de l'inflammation. Il est décrit que les complexes immuns composés d'APL interagissent avec les surfaces valvulaires pour induire un environnement pro-inflammatoire et pro-coagulant. En effet, Ziporen et al. ont trouvé des dépôts d'immunoglobulines, y compris des ACL, et des fractions du complément dans des valves de patients atteints de SAPL (65). La mise en évidence de valeurs de sTREM-1 plus élevées dans ce groupe pourrait être la traduction de l'implication de la voie de TREM-1 dans les lésions valvulaires au cours du SAPL et nécessite la réalisation d'études supplémentaires. Une étude actuellement en cours dans notre service analyse des valves cardiaques de patients SAPL opérés et recherche un marquage de TREM-1 en immunohistochimie. Si les résultats venaient à être confirmés, l'apparition d'une atteinte valvulaire au cours du SAPL, même sans lésion typique d'endocardite de Libman-Sacks, pourrait être le reflet d'une maladie active et donc à risque de thromboses.

L'association entre thromboses veineuses superficielles et SAPL

Plusieurs études ont déjà mis en évidence un sur risque de thromboses artérielles et veineuses chez les patients SAPL avec des antécédents de TVS (66) (67). Dans notre étude, la longue durée de suivi et son caractère prospectif a permis de recueillir un nombre important d'évènements et de TVS pour permettre les analyses statistiques. En effet, l'analyse univariée retrouvait une relation significative pour les variables « antécédents de TVS » et « TVS au cours du suivi » dans l'étude qui utilise l'évènement thrombotique en critère de jugement principal. Cependant, ces variables ne sortaient pas en analyse multivariée. L'étude de l'impact prédictif de la TVS dans la survenue de thromboses au cours du SAPL nécessite une étude de cohorte prospective dédiée. Si les résultats venaient à être confirmés, l'inclusion des TVS dans les critères de classification pourrait être discuté.

La mesure des anticorps anti β 2GpI domaine I par technique de chimiluminescence

Avec le développement des techniques de détection des anticorps anti-phospholipides par chimiluminescence, les études de corrélation avec les tests ELISA habituels se multiplient (68) (69). Notre étude est la première à montrer que la mise en évidence d'anticorps anti β 2GpI domaine I par Quanta flash est un facteur de risque indépendant de survenue de thromboses, d'évènement obstétricaux ou décès au cours du SAPL.

Actuellement, les tests ELISA servent de référence pour la mise en évidence des ACL et des anti β 2GpI (domaine I). Il s'agit de tests non standardisés pour lesquels la concordance entre les différents laboratoires et les différents dosages réalisés n'est pas bonne. Il n'est pas rare que des tests aient des résultats contradictoires, ce qui pose un véritable problème de prise en charge. La mesure des APL par technique de chimiluminescence pourrait être une technique complémentaire intéressante à développer pour améliorer la concordance entre les tests.

IV. CONCLUSION

Malgré l'absence de relation significative mise en évidence entre sTREM-1 et thromboses, notre étude a permis de confirmer plusieurs facteurs de risque rapportés dans la littérature. Elle souligne l'importance de l'hypertension artérielle et son caractère pathogène même lorsqu'elle est considérée être contrôlée. La thrombopénie apparaît comme un facteur de risque indépendant de thromboses au cours du SAPL. Ainsi, les patients porteurs d'APL devraient bénéficier d'une surveillance régulière par hémogramme. L'étude de la relation entre sTREM-1 et thromboses nécessite d'être étudiée au sein d'une nouvelle cohorte dans l'objectif de trouver des cibles accessibles à de nouvelles thérapeutiques. Si l'implication de la voie TREM-1 venait à être confirmée, l'utilisation du peptide synthétique inhibiteur LR 12, qui a été étudié au sein de divers modèles dont l'athérosclérose, et qui apporte des résultats encourageants, pourrait être un outil thérapeutique prometteur dans la prévention de la thrombose. Notre étude ouvre également la voie à de nouveaux travaux fondamentaux sur l'atteinte valvulaire associée aux APL.

Enfin, la mesure des anti β 2GpI domaine I par chimiluminescence est une méthode prédictive de la survenue d'évènements thrombotiques, obstétricaux ou de décès au cours du SAPL. Nos résultats nécessitent d'être confrontés à de nouvelles études mais ce dosage pourrait être une technique complémentaire aux tests ELISA classiques afin d'améliorer la concordance et reproductivité des résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
2. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa M-C, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 1 juill 2003;12(7):530-4.
3. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo M-C, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev.* 1 mai 2015;14(5):401-14.
4. Antiphospholipid syndrome: An evolving story. *Blood Rev.* 1 juill 2006;20(4):201-12.
5. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* mars 2017;151 Suppl 1:S43-7.
6. Groot PGD, Lutters B, Derksen RHW, Lisman T, Meijers JCM, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(9):1993-7.
7. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1545-52.
8. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1011-8.
9. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 1 févr 2016;30(1):133-48.
10. Iuliano A, Galeazzi M, Sebastiani GD. Antiphospholipid syndrome’s genetic and epigenetic aspects. *Autoimmun Rev.* 1 sept 2019;18(9):102352.
11. Sène D, Piette J-C, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev.* 1 févr 2008;7(4):272-7.
12. Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Harris EN. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):545-52.
13. Os GM a. V, Meijers JCM, Agar Ç, Seron MV, Marquart JA, Åkesson P, et al. Induction of anti- β 2-glycoprotein I autoantibodies in mice by protein H of *Streptococcus pyogenes*. *J Thromb Haemost.* 2011;9(12):2447-56.

14. Risse J, Vieira M, Beuret F, Petitpain N, Zuily S, Wahl D. Reversible drug-induced antiphospholipid syndrome. *Lupus*. févr 2018;27(2):333-5.
15. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. nov 2017;31(6):406-17.
16. de Laat HB, Derksen RHW, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. β 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 1 déc 2004;104(12):3598-602.
17. Banzato A, Pozzi N, Frasson R, De Filippis V, Ruffatti A, Bison E, et al. Antibodies to Domain I of β 2Glycoprotein I are in close relation to patients risk categories in Antiphospholipid Syndrome (APS). *Thromb Res*. 1 déc 2011;128(6):583-6.
18. Allen KL, Fonseca FV, Betapudi V, Willard B, Zhang J, McCrae KR. A novel pathway for human endothelial cell activation by antiphospholipid/anti- β 2 glycoprotein I antibodies. *Blood*. 19 janv 2012;119(3):884-93.
19. Raschi E, Testoni C, Bosisio D, Borghi MO, Koike T, Mantovani A, et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood*. 1 mai 2003;101(9):3495-500.
20. Pennings MTT, Derksen RHW, van Lummel M, Adelmeijer J, VanHoorelbeke K, Urbanus RT, et al. Platelet adhesion to dimeric beta-glycoprotein I under conditions of flow is mediated by at least two receptors: glycoprotein I α and apolipoprotein E receptor 2'. *J Thromb Haemost JTH*. févr 2007;5(2):369-77.
21. Capozzi A, Manganelli V, Riitano G, Recalchi S, Truglia S, Alessandri C, et al. Tissue factor over-expression in platelets of patients with anti-phospholipid syndrome: induction role of anti- β 2-GPI antibodies. *Clin Exp Immunol*. avr 2019;196(1):59-66.
22. Montiel-Manzano G, Romay-Penabad Z, Papalardo de Martínez E, Meillon-García LA, García-Latorre E, Reyes-Maldonado E, et al. In vivo effects of an inhibitor of nuclear factor-kappa B on thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. juin 2007;1108:540-53.
23. Bordin G, Boldorini R, Meroni PL. The two hit hypothesis in the antiphospholipid syndrome: acute ischaemic heart involvement after valvular replacement despite anticoagulation in a patient with secondary APS. *Lupus*. 2003;12(11):851-3.
24. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 1 févr 2010;8(2):237-42.
25. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med*. avr 1998;104(4):332-8.

26. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. août 1997;82(4):423-8.
27. Rosborough TK, Shepherd MF. Unreliability of International Normalized Ratio for Monitoring Warfarin Therapy in Patients with Lupus Anticoagulant. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2004;24(7):838-42.
28. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with the Antiphospholipid Antibody Syndrome [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035241>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 25 mai 2020].
29. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JLP, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 4 févr 2004;291(5):576-84.
30. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci*. 5 déc 2009;7(1):15-8.
31. Jackson WG, Oromendia C, Unlu O, Erkan D, DeSancho MT. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy. *Blood Adv*. 16 nov 2017;1(25):2320-4.
32. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Care Res*. 2007;57(8):1487-95.
33. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. févr 2011;20(2):206-18.
34. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood*. 15 août 2007;110(4):1178-83.
35. Zoghalmi-Rintelen C, Vormittag R, Sailer T, Lehr S, Quehenberger P, Rumpold H, et al. The presence of IgG antibodies against beta2-glycoprotein I predicts the risk of thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *J Thromb Haemost JTH*. juin 2005;3(6):1160-5.
36. Lee EY, Lee C-K, Lee TH, Chung SM, Kim SH, Cho YS, et al. Does the anti-beta2-glycoprotein I antibody provide additional information in patients with thrombosis? *Thromb Res*. 2003;111(1-2):29-32.

37. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 27 oct 2011;118(17):4714-8.
38. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L, et al. A prospective study of antibodies to β 2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1231-8.
39. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. nov 2009;8(11):998-1005.
40. Chayoua W, Kelchtermans H, Moore GW, Gris J-C, Musial J, Wahl D, et al. Detection of Anti-Cardiolipin and Anti- β 2glycoprotein I Antibodies Differs between Platforms without Influence on Association with Clinical Symptoms. *Thromb Haemost*. mai 2019;119(5):797-806.
41. Gibot S. Nouveaux acteurs de l'immunité innée : les récepteurs TREM. *médecine/sciences*. 1 mai 2004;20(5):503-5.
42. Gibot S, Kolopp-Sarda M-N, Béné M-C, Bollaert P-E, Lozniewski A, Mory F, et al. A Soluble Form of the Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 Modulates the Inflammatory Response in Murine Sepsis. *J Exp Med*. 6 déc 2004;200(11):1419-26.
43. Gibot S, Massin F, Le Renard P, Béné MC, Faure GC, Bollaert P-E, et al. Surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: Expression patterns in murine sepsis. *Crit Care Med*. août 2005;33(8):1787-1793.
44. Jolly L, Carrasco K, Derive M, Lemarié J, Boufenzler A, Gibot S. Targeted endothelial gene deletion of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 protects mice during septic shock. *Cardiovasc Res*. 1 mai 2018;114(6):907-18.
45. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*. avr 2001;410(6832):1103-7.
46. Su L, Feng L, Zhang J, Xiao Y, Jia Y, Yan P, et al. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study. *Crit Care*. 2011;15(5):R250.
47. Jiyong J, Tiancha H, Wei C, Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 1 avr 2009;35(4):587-95.
48. Boufenzler Amir, Lemarié Jérémie, Simon Tabassome, Derive Marc, Bouazza Youcef, Tran Nguyen, et al. TREM-1 Mediates Inflammatory Injury and Cardiac Remodeling Following Myocardial Infarction. *Circ Res*. 22 mai 2015;116(11):1772-82.
49. Wang YK, Tang JN, Shen YL, Hu B, Zhang CY, Li MH, et al. Prognostic Utility of Soluble TREM-1 in Predicting Mortality and Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*

50. Joffre J, Potteaux S, Zeboudj L, Loyer X, Boufenzler A, Laurans L, et al. Genetic and Pharmacological Inhibition of TREM-1 Limits the Development of Experimental Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 27 déc 2016;68(25):2776-93.
51. Pravastatin improves atherosclerosis in mice with hyperlipidemia by inhibiting TREM-1/DAP12. :9.
52. Bassyouni IH, Fawzi S, Gheita TA, Bassyouni RH, Nasr AS, Bakry SAE, et al. Clinical Association of a Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Immunol Invest*. 2 janv 2017;46(1):38-47.
53. Pillo ED, Carrasco K, Brustolin B, Boufenzler A, Jolly L, Derive M, et al. Inhibition of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 impairs thrombin generation. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):454-62.
54. Edel Y, Kliminski V, Pokroy-Shapira E, Oren S, Dortort Lazar A, Pri-Paz Basson Y, et al. Elevated plasma level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is associated with inflammation activity and is a potential biomarker of thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther*. 07 2019;21(1):10.
55. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol*. oct 2015;11(10):586-96.
56. Zuily S, de Laat B, Guillemin F, Kelchtermans H, Magy-Bertrand N, Desmurs-Clavel H, et al. Anti-Domain I β 2-Glycoprotein I Antibodies and Activated Protein C Resistance Predict Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: TAC(I)T Study. *J Appl Lab Med*. 23 juin 2020;
57. Charles PE, Noel R, Massin F, Guy J, Bollaert PE, Quenot JP, et al. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *BMC Infect Dis*. 12 2016;16(1):559.
58. Gaye A, Peakman T, Tobin MD, Burton PR. Understanding the impact of pre-analytic variation in haematological and clinical chemistry analytes on the power of association studies. *Int J Epidemiol*. oct 2014;43(5):1633-44.
59. Sciascia S, Amigo M-C, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: « extra-criteria » manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. sept 2017;13(9):548-60.
60. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz J-F, Bode-Dotto E, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation*. 12 juill 2011;124(2):215-24.
61. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al. The Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) and the Risk of Recurrent Thrombosis: Results from AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal

Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2019;49(3):464-8.

62. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol*

63. Chock YP, Moulinet T, Dufrost V, Erkan D, Wahl D, Zuily S. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 1 nov 2019;18(11):102395.

64. Krause I, Blank M, Fraser A, Lorber M, Stojanovich L, Rovensky J, et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 2005;210(10):749-54.

65. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, Hojnik M, Ordi-Ros J, Afek A, et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus.* juin 1996;5(3):196-205.

66. Zuily S, Regnault V, Guillemin F, Kaminsky P, Rat A-C, Lecompte T, et al. Superficial vein thrombosis, thrombin generation and activated protein C resistance as predictors of thromboembolic events in lupus and antiphospholipid patients. A prospective cohort study. *Thromb Res.* juill 2013;132(1):e1-7.

67. de Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, Nascimento IS, Rosa R, Barbhaiya M, et al. Factors Associated with First Thrombosis in Patients Presenting with Obstetric Antiphospholipid Syndrome in APS Alliance For Clinical Trials & International Networking (APS ACTION) Clinical Database And Repository: a retrospective study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* avr 2019;126(5):656-61.

68. Iwaniec T, Kaczor MP, Celińska-Löwenhoff M, Polański S, Musiał J. Identification of patients with triple antiphospholipid antibody positivity is platform and method independent. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(1-2):19-24.

69. Lakos G, Bentow C, Mahler M. A Clinical Approach for Defining the Threshold between Low and Medium Anti-Cardiolipin Antibody Levels for QUANTA Flash Assays. *Antibodies Basel Switz.* 25 mai 2016;5(2).

ANNEXES

Tableau 5 : Evènements incidents recueillis au cours du suivi de l'étude

Evènements au cours du suivi, n/N (%)	total=42
Thromboses artérielles	10/135 (7,4)
AVC	4/135 (3,0)
IDM	3/135 (2,2)
Autres localisations	2/135 (1,5)
AIT	1/135 (0,7)
Thromboses veineuses	15/135 (11,1)
EP	4/135 (3,0)
TVP	9/135 (6,7)
EP + TVP	2/135 (1,5)
Thromboses microcirculatoires	6/135 (4,4)
CAPS	1/135 (0,7)
Décès	3/135 (2,2)
Evènements obstétricaux	8/107 (7,5)
Fausses couches précoces	4/107 (3,7)
MFIU	2/107 (1,9)
Prématurité	2/107 (1,9)

N : nombre de personnes pour lequel la variable est connue, n : nombre de personnes présentant la variable, AIT : accident ischémique transitoire, AVC : accident vasculaire cérébral, CAPS : syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides, EP : embolie pulmonaire, IDM : infarctus du myocarde, MFIU : mort fœtale in utero, TVP : thrombose veineuse profonde.

Tableau 8 : variables entrant dans l'analyse multivariée de l'étude du critère de jugement principal considérant uniquement les évènements thrombotiques

	N	Evènement thrombotique		Régression bivariée			Régression multivariée				
		n	%	Hazard Ratio	IC 95%		p	Hazard Ratio	IC 95%		p
					Inf.	Sup			Inf.	Sup	
Age à l'inclusion	135	31	23,0	1,054	1,026 - 1,082	<0,0001					
GAPSS	135	31	23,0	1,077	1,009 - 1,150	0,0266					
APL						0,1076					
Non	16	1	6,2	1							
Oui	119	30	25,2	5,142	0,700 - 37,780						

	N	Evènement thrombotique		Régression bivariée			Régression multivariée				
		n	%	Hazard Ratio	IC 95%		p	Hazard Ratio	IC 95%		p
					Inf.	Sup			Inf.	Sup	
Triple positivité en IgG											
Non	120	24	20,0	1							
Oui	15	7	46,7	4,146	1,742 - 9,870						0,0013
Antiβ2GpI domaine I											
Non	119	23	19,3	1							
Oui	16	8	50,0	3,493	1,547 - 7,888						0,0026
Antiβ2GpI domaine I IgG valeur	135	31	23,0	1,025	1,008 - 1,043						0,0042
Quanta flashD1	135	31	23,0	1,002	1,000 - 1,003						0,0097
Antiβ2GpI IgG	135	31	23,0	1,012	1,003 - 1,021						0,0088
Antiβ2GpI IgA	135	31	23,0	1,005	0,999 - 1,010						0,0856
ACL IgG	135	31	23,0	1,010	1,002 - 1,018						0,0131
ACL IgA	135	31	23,0	1,008	1,000 - 1,016						0,0530
Diabète											
Absence	130	29	22,3	1							
Contrôlé	5	2	40,0	3,827	0,900 - 16,270						0,0691
HTA											
Absence	105	14	13,3	1							
Contrôlé	30	17	56,7	6,210	3,019 - 12,770						<0,0001
Nombre de Facteur de risque	135	31	23,0	1,562	1,225 - 1,991						0,0003
Antécédent de thrombose artérielle - nombre-	135	31	23,0	2,126	1,240 - 3,645						0,0061
Antécédent AVC											
Non	121	26	21,5	1							
Oui	14	5	35,7	2,075	0,790 - 5,447						0,1382
Antécédent IDM											0,0265

	N	Evènement thrombotique		Régression bivariée			Régression multivariée					
		n	%	Hazard Ratio	IC 95%		p	Hazard Ratio	IC 95%		p	
					Inf.	Sup			Inf.	Sup		
Non	130	29	22,3	1								
Oui	5	2	40,0	5,167	1,212 - 22,03							
Antécédent de thrombose microcirculatoire											0,1494	
Non	128	28	21,9	1								
Oui	7	3	42,9	2,410	0,729 - 7,970							
Antécédent de TVS											0,0011	
Non	118	24	20,3	1								
Oui	13	7	53,8	4,175	1,775 - 9,818							
Traitement par antiagrégant plaquettaire suivi											0,1260	
Non	65	11	16,9	1								
Oui	69	20	29,0	1,788	0,849 - 3,762							
Traitement par Hydroxychloroquine suivi											0,0472	
Non	101	27	26,7	1								
Oui	34	4	11,8	0,343	0,119 - 0,987							
Néphropathie suivi											0,0355	
Non	124	27	21,8	1								
Oui	7	4	57,1	3,105	1,080 - 8,931							
Thrombopénie suivi											0,0122	0,0011
Non	115	23	20,0	1			1					
Oui	20	8	40,0	2,844	1,256 - 6,443		4,289	1,788 - 10,290				
Facteurs de risque suivi											0,0062	
Non	45	2	4,44	1								
Oui	90	29	32,2	7,408	1,764 - 31,110							
Chirurgie suivi											0,0558	0,0016
Non	133	29	21,8	1			1					
Oui	2	2	100	4,074	0,966 - 17,190		12,420	2,594 - 59,480				
Dyslipidémie suivi											0,0143	
Absence	96	15	15,6	1								
Traitée	34	16	47,1	2,903	1,417 - 5,946							
Non traitée	5	0	0,0	0,000	0,000 -							
Valeur sTREM-1 moyenne (pg/ml)	127	28	22,0	1,007	1,000 - 1,015	0,0638						

N : nombre de personnes pour lequel la variable est connue, n : nombre de personnes présentant la variable, IC : intervalle de confiance, inf. : Borne inférieure, Sup : Borne supérieure, antiβ2GpI : anti bêta2 glycoprotéine I, ACL : anticorps anti-cardiolipides, APL : anticorps anti-phospholipides, AVC : accident vasculaire cérébral, IDM : infarctus du myocarde, sTREM-1 : soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells1, TVS : thrombose veineuse superficielle, Triple positivité en IgG (trois tests positifs sur l'isotype IgG), Quanta flash D1 : mesure des anticorps antiβ2GpI domaine I par chimiluminescence.

Tableau 9 : variables entrant dans l'analyse multivariée de l'étude du critère de jugement principal composite

	N	Evènement synthèse suivi		Régression bivariée			Régression multivariée				
		n	%	Hazard Ratio	IC 95%		p	Hazard Ratio	IC 95%		p
					Inf.	Sup			Inf.	Sup	
Age à l'inclusion	135	42	31,1	1,025	1,004 - 1,047		0,0220				
GAPSS valeur	135	42	31,1	1,046	0,989 - 1,106		0,1143				
Triple positivité en IgG							0,0006				
Non	120	33	27,5	1							
Oui	15	9	60,0	3,736	1,754 - 7,962						
Antiβ2GpI domaine I							0,0094				
Non	119	33	27,7	1							
Oui	16	9	56,3	2,679	1,273 - 5,636						
Antiβ2GpI domaine I IgG valeur	135	42	31,1	1,021	1,004 - 1,037		0,0120				
Quanta flashD1	135	42	31,1	1,002	1,000 - 1,003		0,0184	1,003	1,001 - 1,004	0,0004	
Antiβ2GpI IgG	135	42	31,1	1,009	1,001 - 1,018		0,0358				
ACL IgG	135	42	31,1	1,007	0,999 - 1,014		0,0806				
ACL IgA	135	42	31,1	1,006	0,998 - 1,015		0,1359				
ACL IgM	135	42	31,1	0,999	0,989 - 1,009		0,8417				
Diabète							0,0011				
Absence	130	38	29,2	1							
Contrôlé	5	4	80,0	5,719	2,009 - 16,280						
HTA							<0,0001				<0,0001
Absence	105	22	21,0	1				1			

	N	Evènement synthèse suivi		Régression bivariée			Régression multivariée				
		n	%	Hazard Ratio	IC 95%		p	Hazard Ratio	IC 95%		p
					Inf.	Sup			Inf.	Sup	
Contrôlée	30	20	66,7	4,569	2,464	8,472	4,642	2,436	8,846		
Nombre de Facteur de risque	135	42	31,1	1,492	1,203	1,850				0,0003	
Antécédent de thrombose artérielle -nombre-	135	42	31,1	1,828	1,146	2,914				0,0113	
Antécédent IDM										0,0807	
Non	130	40	30,8	1							
Oui	5	2	40,0	3,589	0,855	15,060					
Antécédent de thrombose artérielle										0,0386	
Non	129	39	30,2	1							
Oui	6	3	50,0	4,694	1,085	20,310					
Antécédent d'embolie pulmonaire										0,1080	
Non	126	36	28,6	1							
Oui	9	6	66,7	2,045	0,855	4,892					
Antécédent TVP MI										0,9781	
Non	110	34	30,9	1							
Oui	25	8	32,0	1,011	0,464	2,202					
Antécédent TVP MS										0,9917	
Non	134	42	31,3	1							
Oui	1	0	0,0	0,000	0,000	-					
Antécédent TV autre										0,9886	
Non	132	42	31,8	1							
Oui	3	0	0,0	0,000	0,000	-					
Antécédent de thrombose microcirculatoire										0,0966	
Non	128	38	29,7	1							
Oui	7	4	57,1	2,405	0,854	6,773					
Antécédent de TVS										0,0130	
Non	118	35	29,7	1							
Oui	13	7	53,8	2,834	1,246	6,447					
Antécédent de fausse couche précoce										0,1485	

	N	Evènement synthèse suivi		Régression bivariée			Régression multivariée				
		n	%	Hazard Ratio	IC 95%		p	Hazard Ratio	IC 95%		p
					Inf.	Sup			Inf.	Sup	
Non	117	39	33,3	1							
Oui	10	1	10,0	0,231	0,032 - 1,687						
Traitement par Hydroxychloroquine suivi											0,0627
Non	101	35	34,7	1							
Oui	34	7	20,6	0,460	0,203 - 1,042						
Néphropathie suivi											0,1477
Non	124	38	30,6	1							
Oui	7	4	57,1	2,146	0,763 - 6,036						
Thrombopénie suivi											0,0033
Non	115	31	27,0	1							
Oui	20	11	55,0	2,857	1,418 - 5,754						
Facteur de risque suivi											0,0017
Non	45	3	6,7	1							
Oui	90	39	43,3	6,604	2,037 - 21,410						
Alitement, immobilisation ≥ 3 jours pendant le suivi											0,0168
aucun	129	37	28,7	1							
Alitement	2	2	100	2,311	0,553 - 9,669						
avion	4	3	75,0	5,172	1,550 - 17,26						
Chirurgie suivi											0,1347
Non	133	40	30,1	1							
Oui	2	2	100	2,967	0,714 - 12,330						
Infection suivi											0,0070
Non	127	38	29,9	1							
Oui	3	3	100	5,242	1,572 - 17,480						
Dyslipidémie suivi											0,0796
absence	96	24	25,0	1							
traitée	34	18	52,9	2,043	1,096 - 3,806						
non traitée	5	0	0,0	0,000	0,000 -						

N : nombre de personnes pour lequel la variable est connue, n : nombre de personnes présentant la variable, IC : intervalle de confiance, inf. : Borne inférieure, Sup : Borne supérieure, antiβ2GpI : anti bêta2 glycoprotéine I, ACL : anticorps anti-cardiolipides, IDM : infarctus du myocarde, TV : thrombose veineuse, TVP MI : thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, TVP MS : thrombose veineuse profonde des membres supérieurs, TVS : thrombose veineuse superficielle, Triple positivité en IgG (trois tests positifs sur l'isotype IgG), Quanta flash D1 : mesure des anticorps antiβ2GpI domaine I par chimiluminescence.

RESUME DE LA THESE

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) est une thrombophilie auto-immune acquise fréquente responsable de manifestations thrombotiques et obstétricales en présence d'anticorps anti-phospholipides (APL). L'évolution clinique au cours du temps est variable. L'enjeu majeur de la prise en charge est la prévention de la récurrence thrombotique qui peut survenir chez certains patients même en présence d'un traitement antithrombotique bien conduit.

L'objectif principal de notre étude était de rechercher de nouveaux facteurs de risque (cliniques et/ou biologiques) de survenue d'événements thrombotiques, obstétricaux ou de décès au cours du SAPL, et plus particulièrement d'étudier la relation entre sTREM-1 et la survenue des thromboses.

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective multicentrique en reprenant la base de données de l'étude TAC(I)T. Les patients devaient avoir des anticorps anti-phospholipides confirmés sur au moins deux tests à 12 semaines d'intervalle ou un lupus érythémateux systémique (LES).

Cent trente-sept patients ont été inclus. Les femmes représentaient 78,1% de la population de l'étude. Soixante et un patients avaient un antécédent de thrombose (44,5%), 31 patients ont présenté au moins un événement thrombotique (23,0%), 8 patientes ont présenté au moins un événement obstétrical (7,5%).

Les variables significativement associées à la survenue d'un événement étaient l'hypertension artérielle (HR= 4,642, [2,436-8,846], $p < 0,0001$) et la détection des anti β 2GpI domaine I par Quanta flash (HR =1,003, [1,001-1,004], $p = 0,0004$).

La relation entre sTREM-1 et la survenue de thromboses n'était pas significative.

Ces résultats confirment l'importance de facteurs de risque connus comme l'HTA ainsi que le rôle des anticorps anti β 2GpI domaine I dans la pathogénie du SAPL. La mesure des anticorps par chimiluminescence pourrait être une technique complémentaire aux tests ELISA afin d'améliorer la concordance des résultats et faciliter la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

TITRE: Predictive value of innovative biomarkers in the occurrence of thrombosis during anti-phospholipid syndrome

THESE : médecine vasculaire, année 2020

MOTS CLES : syndrome des anticorps anti-phospholipides, thrombose, sTREM-1, Quanta flash

INTITULE ET ADRESSE :

Université de Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9 Avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex